



F1

⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 44 25 649 A 1

⑯ Int. Cl. 6:  
**C 07 D 215/56**

C 07 D 471/04  
C 07 D 401/12  
A 61 K 31/535  
A 61 K 31/495  
A 61 K 31/47  
C 07 C 229/14  
// C07D 521/00  
(C07D 471/04,221:00)  
(C07D 401/12,  
215:56)C07D 213:72,  
295/135 (C07D  
401/12,215:56)C07D  
239:24,241:10, C12N  
7/06

⑯ DE 44 25 649 A 1

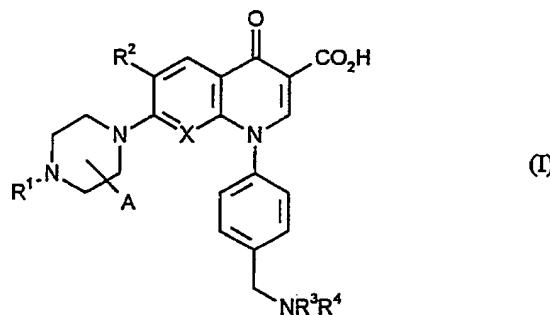
⑯ Aktenzeichen: P 44 25 649.3  
⑯ Anmeldetag: 20. 7. 94  
⑯ Offenlegungstag: 25. 1. 96

⑯ Anmelder:  
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑯ Erfinder:  
Bender, Wolfgang, Dr., 42113 Wuppertal, DE;  
Roeben, Wolfgang, Dr., 51467 Bergisch Gladbach,  
DE; Paeßens, Arnold, Dr., 42781 Haan, DE; Bartel,  
Stephan, Dr., 51465 Bergisch Gladbach, DE

⑯ Neue 1-[4-(Aminomethyl)phenyl] substituierte Chinoloncarbonsäuren

⑯ Die Erfindung stellt neue Verbindungen der allgemeinen  
Formel (I)



zur Verfügung, in der die Symbole die in der Beschreibung  
angegebenen Bedeutungen haben, sowie Verfahren zu ihrer  
Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

DE 44 25 649 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 11.95 508 064/195

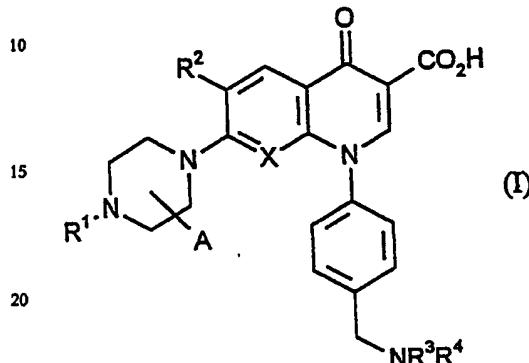
60/34

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 1-[4-(Aminomethyl)phenyl] substituierte Chinoloncarbonsäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antivirale Mittel.

5 Aus der Publikation EP 422 485 sind bereits antiviral wirksame Chinoloncarbonsäurederivate bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft jetzt neue 1-[4-(Aminomethyl)phenyl] substituierte Chinoloncarbonsäuren der allgemeinen Formel (I),



25 in welcher

A für Wasserstoff oder Methyl steht,

X für ein Stickstoffatom oder für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2\text{C}-\text{F}$  oder  $\text{C}-\text{Cl}$  steht,

R<sup>1</sup> für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Nitro, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes

30 Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Fluor steht,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, eine Aminoschutzgruppe oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, oder

35 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 6gliedrigen gesättigten Heterocyclylus bilden, der außerdem

noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, S oder O enthalten kann

und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäß-  
ßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit  
Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfon-  
säure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure,  
40 Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoësäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Alkali-, Erdalkali, Silber- und Guanidiniumsalze der erfin-  
dungsgemäß- Verbindungen sein.

45 Aminoschutzgruppe im Rahmen der Erfindung sind die üblichen in der Peptid-Chemie verwendeten Amino-  
schutzgruppen.

Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycar-  
bonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichlorethox-  
ycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, 2-Chloracetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl,  
50 Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Isovaleroyl oder Benzyloxymethylen,  
4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl, 4-Nitrophenyl, 4-Methoxyphenyl oder Triphenylmethyl.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

A für Wasserstoff oder Methyl steht,

X für ein Stickstoffatom oder für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2\text{C}-\text{F}$  oder  $\text{C}-\text{Cl}$  steht,

R<sup>1</sup> für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden  
55 durch Nitro, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes  
Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind.

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Fluor steht,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, tert.Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl oder für  
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,  
60 oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin- oder Piperidinring bilden,  
und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

A für Wasserstoff oder Methyl steht,

65 X für ein Stickstoffatom oder für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2\text{C}-\text{F}$  oder  $\text{C}-\text{Cl}$  steht,

R<sup>1</sup> für Phenyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Nitro, Trifluorme-  
thyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder  
Alkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Fluor steht,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, tert.Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, oder

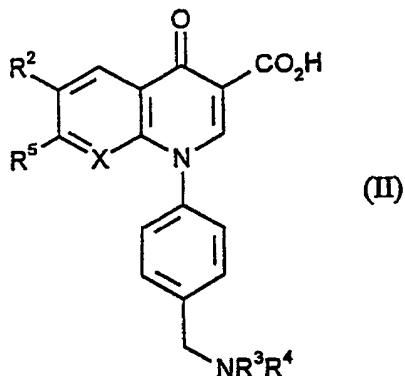
R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinring bilden,

5

und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

10



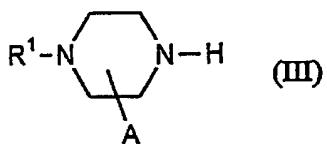
15

20

25

in welcher  
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und X die oben angegebene Bedeutung haben und  
R<sup>5</sup> für Halogen, vorzugsweise für Fluor oder Chlor steht,  
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

30



35

40

in welcher  
A und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,  
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Säurefängern umgesetzt.  
Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

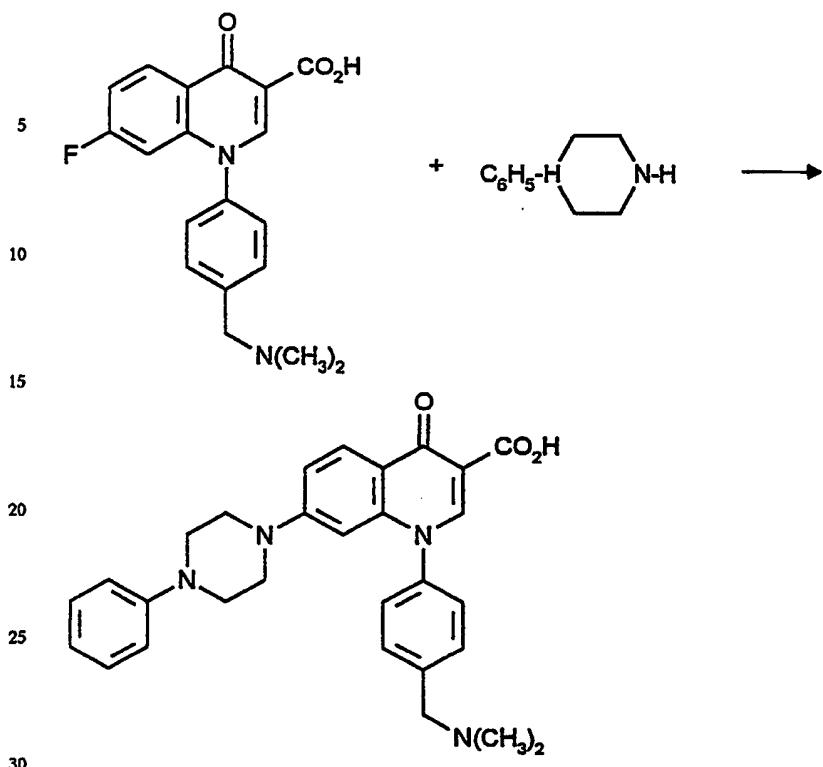
45

50

55

60

65



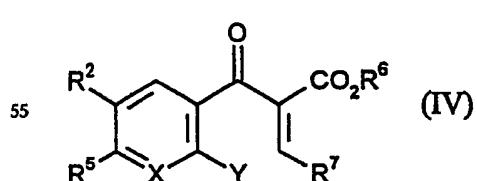
Als Lösemittel eignen sich für alle Verfahrensschritte die üblichen inerten Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt organische Lösemittel wie Ether z. B. Diethyläther, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Cyclohexan oder Erdölfractionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, oder Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Sulfolan, Essigester, Pyridin, Acetonitril, Triethylamin, N-Methylpyrrolidon, Anisol oder Picolin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dimethylsulfoxid und Acetonitril.

40 Als Basen für einzelne Reaktionsschritte eignen sich die üblichen basischen Verbindungen. Hierzu gehören beispielsweise Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Pyridin, Triethylamin, Diisopropylethylamin oder N-Methylpyridin, oder bicyclische Amidine wie Diazabicyclo[2,2,2]octan, 1,5-Diazabicyclo[3,4,0]nonene-5 (DBN) oder 1,5-Diazabicyclo[3,4,0]undecene-5 (DBU). Bevorzugt ist Diisopropylethylamin.

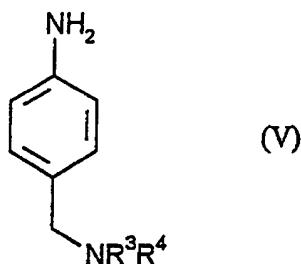
Die Basen werden im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol, bezogen auf 1 mol der entsprechenden Carbonsäure, eingesetzt.

45 Das Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $+0^{\circ}\text{C}$  bis  $+160^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt von  $+0^{\circ}\text{C}$  bis  $+140^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt.

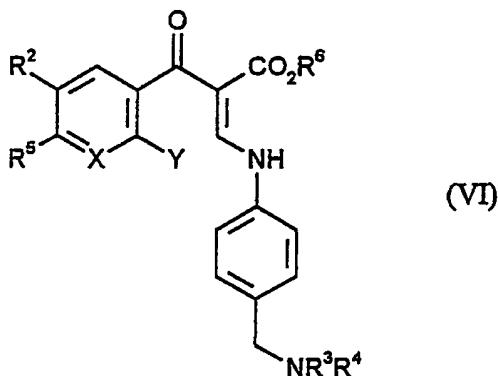
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind teilweise bekannt oder neu und können hergestellt werden, indem man zusätzliche Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



60 in welcher  $X, R^2$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
 $R^6$  für  $C_1 - C_4$ -Alkyl steht,  
 $R^7$  für  $C_1 - C_4$ -Alkoxy oder  $C_1 - C_4$ -Dialkylamino steht, und  
Y für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Fluor steht,  
65 durch Umsetzung mit Aminen der allgemeinen Formel (V)



in welcher  
 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,  
 einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise Ethanol,  
 in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, X und Y die oben angegebene Bedeutung haben,  
 überführt, und in einem letzten Schritt in einem der oben aufgeführten Lösemittel und einer dort genannten  
 Base, vorzugsweise DMF und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> cyclisiert,  
 und die Ester verseift.

Das Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von +0°C bis +150°C, bevorzugt von 40  
 +0°C bis +120°C, durchgeführt.

Im allgemeinen wird bei Normaldruck gearbeitet. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck  
 oder bei Überdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verseifung erfolgt im allgemeinen in einem Gemisch Eisessig/Wasser und in Anwesenheit einer anorganischen Säure, vorzugsweise Schwefelsäure oder Salzsäure, in einem Temperaturbereich von 50—100°C, vorzugsweise bei 100°C.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) und (V) sind an sich bekannt oder können nach publizierten Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind neu und können dann beispielsweise wie oben beschrieben hergestellt werden.

Überraschenderweise zeigten die erfundungsgemäßen Verbindungen Wirkung in Lentivirus infizierten Zellkulturen. Dies konnte am Beispiel des HIV-Virus gezeigt werden.

#### HIV-Infektion in Zellkultur

Der HIV-Test wurde mit geringen Modifikationen nach der Methode von Pauwels et al. (vgl. Journal of Virological Methods 20 [1988], 309—321) durchgeführt.

Normale menschliche Blutzymphozyten (PBL's) wurden über Ficoll-Hypaque angereichert und im RPMI 1640, 20% fötales Kälberserum mit Phythaemagglutinin (90 µg/ml) und Interleukin-2 (40 U/ml) stimuliert. Zur Infektion mit dem infektiösen HIV wurden PBL's pelletiert und das Zellpellet wurde anschließend im 1 ml HIV-Virus-adsorptionslösung suspendiert und 1 Stunde bei 37°C inkubiert.

Die Virusadsorptionslösung wurde zentrifugiert und das infizierte Zellpellet in Wachstumsmedium aufgenommen, so daß 1 × 10<sup>5</sup> Zellen pro ml eingestellt waren. Die derart infizierten Zellen wurden zu 1 × 10<sup>4</sup> Zellen/Napf in die Näpfe von 96er Mikrotiterplatten pipettiert.

Die erste vertikale Reihe der Mikrotiterplatte enthielt nur Wachstumsmedium und Zellen, die nicht infiziert, aber ansonsten genauso wie oben beschrieben, behandelt worden waren (Zellkontrolle). Die zweite vertikale Reihe der Mikrotiterplatte erhielt nur HIV-infizierte Zellen (Viruskontrolle) in Wachstumsmedium. Die übrigen Näpfe enthielten die erfundungsgemäßen Verbindungen in unterschiedlichen Konzentrationen, ausgehend von

den Näpfen der 3. vertikalen Reihe der Mikrotiterplatte, von der die Prüfsubstanzen in 2er Schritten 2<sup>10</sup>fach verdünnt werden.

Die Testansätze wurden so lange bei 37°C inkubiert, bis in der unbehandelten Viruskontrolle die für das HIV typische Syncytienbildung auftrat (zwischen Tag 3 und 6 nach Infektion), die dann mikroskopisch ausgewertet wurde. In der unbehandelten Viruskontrolle resultierten unter diesen Testbedingungen etwa 20 Syncytien, während die unbehandelte Zellkontrolle keine Syncytien aufwies.

Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden als die Konzentration der behandelten und infizierten Zellen ermittelt, bei der 50% (ca. 10 Syncytien) der virusinduzierten Syncytien durch die Behandlung mit der erfindungsgemäßen Verbindung unterdrückt waren.

Es wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen HIV infizierte Zellen vor der virusinduzierten Zellzerstörungen schützen.

	Bsp.-Nr.	IC <sub>50</sub> (µM)
15	5	0,3
	61	0,3
	189	0,002
	204	0,3
20	213	0,03
	214	0,015
	215	0,03
	216	0,3

Die erfindungsgemäße Verbindungen stellen wertvolle Wirkstoffe zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, hervorgerufen durch Retroviren, in der Human- und Tiermedizin dar.

Als Indikationsgebiete in der Humanmedizin können beispielsweise genannt werden:

- 1.) Die Behandlung und Prophylaxe von menschlichen Retrovirusinfektionen.
- 2.) Für die Behandlung oder Prophylaxe von HIV I (Virus der humanen Immundefizienz; früher HTLV III/LAV genannt) und HIV II verursachten Erkrankungen (AIDS) und den damit assoziierten Stadien wie ARC (AIDS related complex) und LAS (Lymphadenopathie-Syndrom) sowie der durch dieses Virus verursachten Immunschwäche und Encephalopathie.
- 3.) Für die Behandlung oder die Prophylaxe einer HTLV-I oder HTLV-II Infektion.
- 4.) Für die Behandlung oder die Prophylaxe des AIDS-carrier Zustandes (AIDS-Überträger-Zustand).

Als Indikationen in der Tiermedizin können beispielsweise angeführt werden:  
Infektionen mit

- a) Maedivisna (bei Schafen und Ziegen)
- b) progressivem Pneumonievirus (PPV) (bei Schafen und Ziegen)
- c) caprine arthritis encephalitis Virus (bei Schafen und Ziegen)
- d) Zwoegerziekte Virus (bei Schafen)
- e) infektiösem Virus der Anämie (des Pferdes)
- f) Infektionen verursacht durch das Katzenleukämievirus
- g) Infektionen verursacht durch das Virus der Katzen-Immundefizienz (FIV)
- h) Infektionen verursacht durch das Virus der Affen-Immundefizienz (SIV)

Bevorzugt werden aus dem Indikationsgebiet in der Humanmedizin die oben aufgeführten Punkte 2, 3 und 4.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I) enthalten oder die aus einem oder mehreren Wirkstoffen der Formel (I) bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoffe der Formel (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmasse vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

## Erläuterungen zum experimentellen Teil:

## DC-Systeme

## Stationäre Phase

5

Merck DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254, 5 x 10 cm, Schichtdicke 0,25 mm, Art.-Nr. 5719.

## Mobile Phasen (im Test als "DC-System")

10

I: CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 9 : 1	
II: CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 95 : 5	
III: NH <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 0,2 : 9 : 1	
IV: Essigsäure/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 0,2 : 9 : 1	
V: CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 10 : 1	15
VI: Toluol/Ethanol 5 : 1	
VII: Petrolether/Essigester 6 : 1	
VIII: NH <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 2 : 80 : 20	
IX: HOAc/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 0,1 : 10 : 1	
X: Toluol/Aceton 2 : 1	20
XI: CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>3</sub> 95 : 5 : 0,2	
XII: CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
XIII: CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 80 : 20	
XIV: Chloroform/MeOH/Wasser/Essigsäure 100 : 50 : 2 : 2	
XV: Eisessig/n-Butanol/Wasser 1 : 3 : 1	25
XVI: Toluol/Ethanol 1 : 1	

## HPLC-System

Säule Nucleosil 102-5 C 18,5 µm, 125 x 4 mm Eluens;	30
A = 0,01 M H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , B = Acetonitril	
Eluentenprogramm.	
0 – 1 min: 10% B	
1 – 9 min: Gradient mit 10% B/min	
9 – 13 min: 90% B	35
Fluß: 2 ml/min, Raumtemperatur	
5 µl, Probenmenge ca. 1 mg/ml	
Detektion: UV-Diodenarray bei 210 nm	

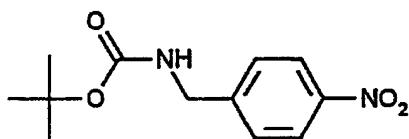
Die Retentionsindices beziehen sich auf eine Reihe homologer 2-Alkanone (Methyl-n-alkylketone): C<sub>3</sub> = 300, C<sub>4</sub> = 400, C<sub>16</sub> = 1600

## Ausgangsverbindungen

## Beispiel I

45

## 4-(N-tert.-Butyloxycarbonylaminomethyl)-nitrobenzol



50

55

50 g (0,265 mol) 4-Nitrobenzylamin Hydrochlorid (Aldrich) und 73,5 ml (0,53 mol) Triethylamin werden in 600 ml Dioxan suspendiert und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung und Rühren tropft man 63,5 ml (0,291 mol) Di-tert-Butyldicarbonat (Boc<sub>2</sub>O) hinzu und läßt über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Der Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in 500 ml Diethylether aufgenommen und die organische Phase dreimal mit 300 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird in 300 ml n-Hexan gründlich verrührt, abgesaugt, mit n-Hexan nachgewaschen und bei 30°C im Hochvakuum getrocknet.

60

65

Ausbeute: 51,8 g (77,5% d. Th.)

DC-System XI: R<sub>f</sub> = 0,91

MS (DCI): m/z 253 (M + H); m/z 197; m/z 153 (Basepeak)

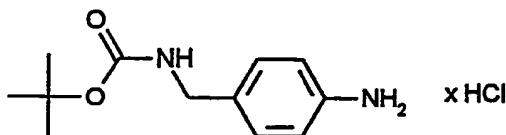
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,47 (s, 9H); 4,41 (d, 2H); 5,05 (s, broad) 1H; 7,45 (m, 2H) und 8,20 (m, 2H), AB-System.

Beispiel II

5

4-(T-tert.Butoxycarbonylaminomethyl)anilin-Hydrochlorid

10



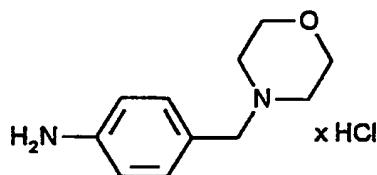
15 14 g (55,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel I werden in 150 ml Methanol gelöst und mit 55,5 ml (55,5 mmol) 1 normale wäßrige Salzsäure versetzt. Nach Zugabe von 2 g Palladium auf Kohle (10%ig) wird bei Normaldruck bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Der Ansatz wird zum Entfernen des Katalysators über eine Kieselgurschicht filtriert. Man wäscht mit Methanol nach und engt die vereinigte organische Phase am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von 35°C zur Trockene ein. Der Rückstand wird mit 200 ml 20 Diethylether verrieben, abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und bei 30°C im Hochvakuum getrocknet.  
Ausbeute: 13,3 g (92,9% d. Th.)  
DC-System XI:  $R_f$  = 0,64  
MS-DCI: m/z 223 (M + H); m/z 106 (Basepeak)  
Hydrochlorid <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1,41 (s, 9H); 4,25 (s, 2H), 4,88 (s, broad, 3 + 1H); 7,31 – 7,47 (m, 4H)  
25 Freie Base <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,46 (s, 9H); 3,64 (s, broad, 2H); 4,18 (d, 2H); 4,74 (s, broad, 1H); 6,64 und 7,06 (je 2 H, arom. AB-System)

Beispiel III

30

4-(Morpholinomethyl)-anilin-Hydrochlorid

35



40

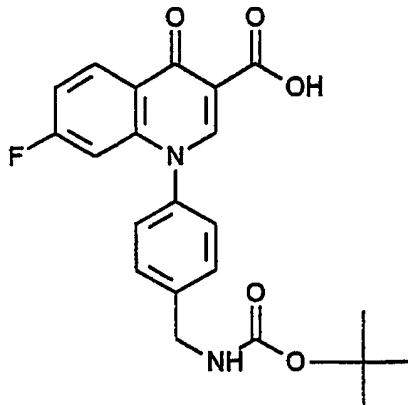
10,6 g (47,7 mmol) 4-(Morpholinomethyl)-nitrobenzol (erhältlich durch Umsetzen von 4-Nitro-benzylchlorid mit Morpholin) werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst. Man versetzt die Mischung mit 25  $\mu$ l 1 normale wäßrige Salzsäure und hydriert nach Zugabe von 1 g Palladium auf Kohle (10%ig) 2 Tage bei 3 bar. Der Katalysator wird über ein Kieselgurbett abgetrennt und das Filtrat am Hochvakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in 200 ml Dichlormethan aufgenommen und die Lösung viermal mit Wasser extrahiert, das während jeder Extraktion mit 1 normaler Salzsäure auf pH 5 eingestellt wird. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden bei pH 5 mit Dichlormethan gewaschen und am Hochvakuum zur Trockene einrotiert. Der gelbe Rückstand wird mit 300 ml Diethylether verrieben, abgesaugt und nach dem Nachwaschen mit Diethylether bei 30°C im Hochvakuum getrocknet.  
Ausbeute: 5,3 g (48,5% d. Th.)  
DC-System IV:  $R_f$  = 0,20  
DC-System I:  $R_f$  = 0,49  
MS-EI: m/z 192 (M<sup>+</sup>); m/z 106 (Basepeak)  
55 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta$  = 2,88 – 3,22 (m, 8H); 4,12 (s, 2H); 6,78 (2H) und 7,34 (2H); AB-System (3,82 (broad, H<sub>2</sub>O + NH<sub>2</sub> × HCl-Gruppe)

60

65

## Beispiel IV

## 7-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(N-tert.butoxycarbonyl-methyl)phenyl]-3-chinolincarbonsäure



## a) 2-(2,4-Difluorbenzoyl)-3-[4-(N-tert-Butoxycarbonyl-methyl)phenylamino]acrylsäureethylester

13 g (50 mmol) der Verbindung aus Beispiel II werden mit 6,9 ml (50 mmol) Triethylamin in 100 ml Ethanol 15 Minuten verrührt. Unter Eiskühlung tropft man zu der Suspension eine Lösung von 14,8 g (52 mmol) 3-Ethoxy-2-(2,4-Difluorbenzoyl)-arylsäureethylester in 100 ml Ethanol. Man röhrt drei Stunden im Eisbad und lässt über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Das Lösemittel wird abgezogen und der Rückstand wird mit 300 ml Diethylether verrieben, abfiltriert und getrocknet. Das Rohprodukt (22,7 g) wird direkt zur nächsten Stufe umgesetzt.

DC-System VI:  $R_f = 0,38$

## b) 7-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(N-tert.butoxycarbonyl-methyl)phenyl]-3-chinolincarbonsäureethylester

22,6 g des Rohproduktes aus a) werden mit 34 g (0,346 mol) Kaliumcarbonat in 100 ml Dimethylformamid 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man saugt vom Ungleisten ab und wäscht den Rückstand mit Ethanol nach. Die vereinigten Filtrate werden am Hochvakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 16,2 g (73,6% d. Th. bzgl. Beispiel II)

DC-System VI:  $R_f = 0,46$

MS-DCI:  $m/z$  441 ( $M + H$ )

2,3 g (5 mmol) des Esters aus b) werden in 15 ml Dioxan gelöst und mit 7,5 ml (15 mmol) einer 2 normalen wäßrigen Lösung von Lithiumhydroxid versetzt. Man röhrt die Suspension 4 Stunden bei Raumtemperatur (DC). Die Mischung wird durch Zugabe von 1 normaler wäßriger Salzsäure auf pH 3 gestellt und 10 Minuten nachgerührt. Man saugt ab und wäscht den Rückstand zuerst mit Wasser, dann mit n-Pentan und trocknet schließlich bei 30°C im Hochvakuum.

Ausbeute: 1,76 g (85,4% d. Th.)

DC-System III:  $R_f = 0,16$

MS-DCI:  $m/z$  413 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;  $m/z$  368 ( $M - CO_2$ );  $m/z$  313 (+)FAB-MS;  $m/z$  413 ( $M + H$ );  $m/z$  435 ( $M + Na$ );  $m/z$  519 ( $M + Ag$ )

<sup>1</sup>H-NMR (DCOOD):  $\delta = 1,52$  (s, 9H); 4,68 (s, 2H); 7,06 (m, H); 7,57 (m, 1H); 7,78 (m, 2H) und 7,96 (m, 2H); AB-System; 8,28 (s, 1H); 8,66 (m, 1H); 9,13 (s, H)

## Beispiel V

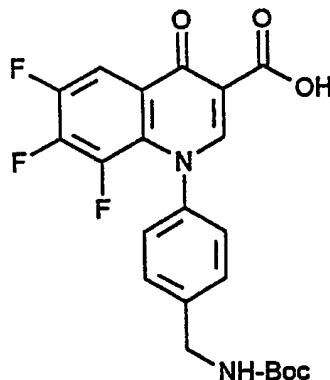
6,7,8-Trifluor-1,4-Dihydro-4-oxo-1-[4-(N-tert.butoxycarbonyl-methyl)phenyl]-3-chinolincarbonsäure

5

10

15

20



Die Titelverbindung wird analog Beispiel IV ausgehend von 3-Ethoxy-2-(2,3,4,5-Tetrafluorbenzoyl)-acrylsäureethylester und der Verbindung aus dem Beispiel II hergestellt.

25 DC-System III:  $R_f = 0,31$ HPLC-System I:  $R_f = 6,956$  min

(+)-FAB-MS: m/z 475 (M + H)

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOD):  $\delta = 1,66$  (s, 9H); 4,64 (d, 2H); 7,70 – 7,95 (m, 4 + 1H); 8,45 (m, 1H); 9,30 (s, 1H)

Analytische Daten der Vorstufen:

30 Va) 2-(2,3,4,5-Tetrafluorbenzoyl)-3-[4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methyl)-phenylamino]acrylsäureethylester  
DC-System XII:  $R_f = 0,21$ 

(+)-FAB-MS: m/z 497 (M + H)

Vb) 6,7,8-Trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl)-phenyl]-3-chinolincarbon-  
35 säureethylesterDC-System II:  $R_f = 0,81$ 

(+)-FAB-MS: m/z 477 (M + H); m/z 499 (M + Na)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 1,22$  (t, 3H); 4,15 – 4,30 (m, 2 + 2H); 7,41 (2H); und 7,65 (2H) AB-System; 7,52 (m, 1H);  
8,02 (m, 1H); 8,31 (s, 1H)

40

## Beispiel VI

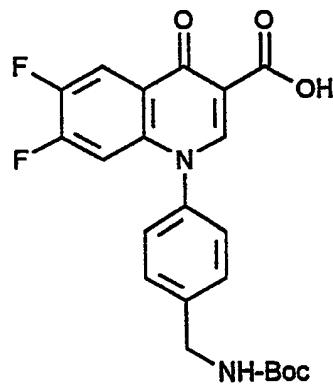
6,7-Difluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(N-tert.Butyloxycarbonyl-aminomethyl)phenyl]-3-chinolincarbonsäure

45

50

55

60



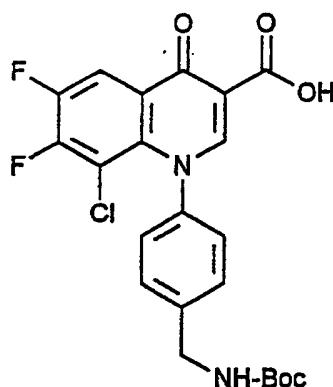
Die Titelverbindung wird analog Beispiel IV ausgehend von 3-Ethoxy-2-(2,4,5-Trifluorbenzoyl)-acrylsäureethylester und der Verbindung aus dem Beispiel II hergestellt.

65

## Beispiel VII

8-Chlor-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(N-tert.butylloxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-3-chinolincarbon-säure

5



10

15

20

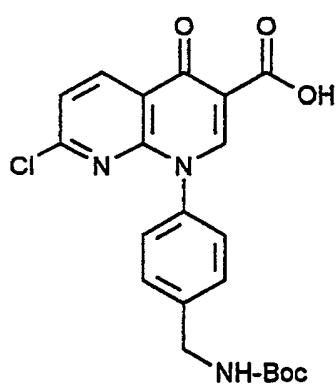
Die Titelverbindung wird analog Beispiel IV ausgehend von 3-Ethoxy-2-(3-chlor-2,4,5-trifluorbenzoyl)-acrylsäureethylester und der Verbindung aus Beispiel II hergestellt.

25

## Beispiel VIII

7-Chlor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(N-tert.butylloxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure

30



35

40

45

Die Titelverbindung wird analog Beispiel IV ausgehend von 2-(2,6-Dichlornicotinoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylester und der Verbindung aus Beispiel II hergestellt.

50

55

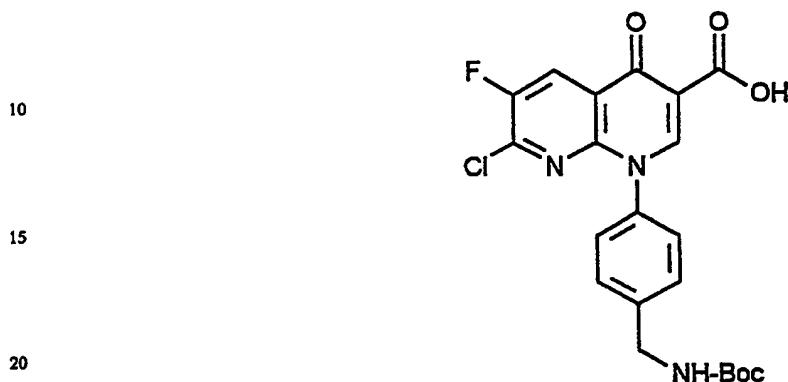
60

65

## Beispiel IX

7-Chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(N-tert.butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure

5



10

15

20

25

30

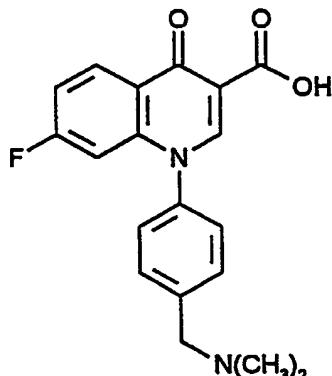
## Beispiel X

7-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(N,N-dimethylamino-methyl)-phenyl]-chinolin-3-carbonsäure Hydrochlorid

35

40

45



## a) 2-(2,4-Difluorbenzoyl)-3-[4-(N,N-dimethylamino-methyl)-phenylamino]-acrylsäureethylester

50

44,8 g (0,158 mol) 3-Ethoxy-(2,4-difluorbenzoyl)acrylsäureethylester werden in 100 ml Ethanol gelöst und unter Eiskühlung und Rühren mit einer Lösung von 23,88 g (0,158 mmol) 4-(N,N-Dimethylaminomethyl)anilin (BAYER) gelöst in 50 ml Ethanol versetzt. Man lässt 3 Stunden bei Raumtemperatur nachröhren, entfernt das Lösemittel im Vakuum und setzt das ölige Rohprodukt direkt zur nächsten Stufe um.

55

Ausbeute: 67 g Öl

DC-System I:  $R_f = 0,50$

## b) 7-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(N,N-dimethylamino-methyl)phenyl]-3-chinolincarbonsäureethylester

60

67 g (angenommen 0,158 mol) des Rohproduktes aus a) werden mit 88 g (0,158 mol  $\times$  4,03) Kaliumcarbonat in 180 ml Dimethoxyethan 7 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert vom Ungleisten ab und wäscht den Rückstand mehrmals mit Dichlormethan nach. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum zur Trockene eingeengt und das erhaltene, ölige Rohprodukt am Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz nachgetrocknet. Das Rohprodukt wird direkt zur nächsten Stufe umgesetzt.

65

Ausbeute: 65 g Öl

DC-System IV:  $R_f 0,33$

65 g (angenommen 0,158 mol) des rohen Esters aus b) werden 1,5 Stunden mit 180 ml 4 normale wäßrige Salzsäure bei 110°C am Rückfluß gerührt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und saugt ab. Der Filterku-

chen wird zuerst zweimal mit dem Filtrat nachgewaschen, dann mit wenig Wasser (30 ml). Der Feststoff wird mit 50 ml Diethylether nachgewaschen und dann auf der Nutsche mit 100 ml Diethylether durchgearbeitet. Man saugt ab und wäscht dreimal mit je 100 ml Diethylether nach. Das Produkt wird bei 35°C im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet.

5

Ausbeute: 39,2 g (62,5% d. Th.)

DC-System III:  $R_f = 0,33$ DC-System XIII:  $R_f = 0,64$ 

(+)-FAB-MS: m/z 341 (M + H); m/z 447 (M + Ag)

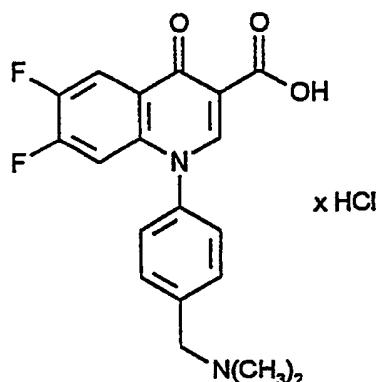
<sup>1</sup>H-NMR (DCOOD):  $\delta = 3,15$  (s, 6H), 4,67 (s, 2H); 7,19 (dd, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,82 – 8,08 (m, 4H); 8,71 (dd, 1H); 9,27 (s, 1H)

10

## Beispiel XI

6,7-Difluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(N,N-dimethylamino-methyl)phenyl]-3-chinolincarbonsäure hydrochlorid

15



20

25

30

Die Titelverbindung wird analog Beispiel X ausgehend von 3-Ethoxy-(2,4,5-trifluorbenzoyl)-acrylsäureethylester und 4-(N,N-dimethylamino-methyl)-anilin hergestellt.

35

DC-System VIII: 0,32

(+)-FAB-MS: m/z 359 (M + H)

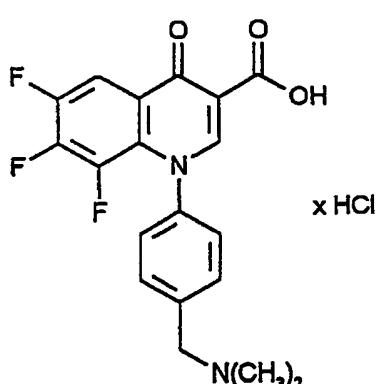
<sup>1</sup>H-NMR (DCOOD):  $\delta = 3,10$  (s, 6H); 4,62 (s, 2H); 7,32 (m, 1H); 7,88 – 8,02 (m, 4H); 8,40 (m, 1H); 9,19 (s, 1H); [8,24 und 10,60 DCOOD]

40

## Beispiel XII

6,7,8-Trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(N,N-dimethylamino-methyl)phenyl]-3-chinolin-carbonsäure Hydrochlorid

45



50

55

60

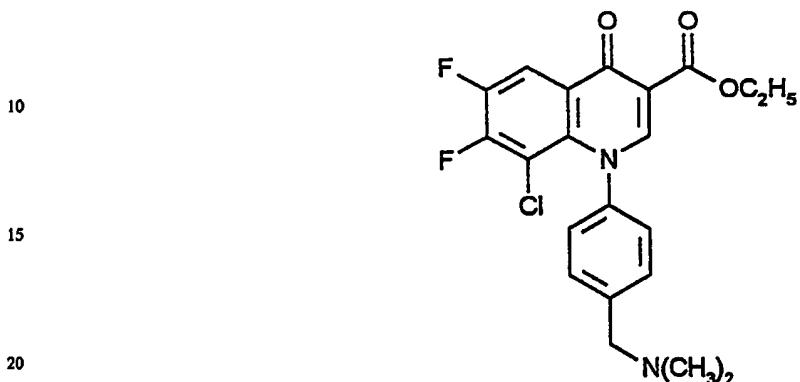
Die Titelverbindung wird analog Beispiel X ausgehend von 3-Ethoxy-(2,3,4,5-tetrafluorbenzoyl)-acrylsäureethylester und 4-(N,N-Dimethylaminomethyl)anilin hergestellt.

65

## Beispiel XIII

8-Chlor-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)-phenyl]-3-chinolin-carbonsäureethyl-ester

5



a) 2-(3-Chlor-2,4,5-trifluorbenzoyl)-3-[4-(N,N-dimethylamino-methyl)-phenylamino]acrylsäureethylester

25 6,4 g (19 mmol) 3-Ethoxy-2-(3-chlor-2,4,5-trifluorbenzoyl)acrylsäureethylester werden in 11 ml Ethanol gelöst. Dazu tropft man unter Rühren eine Lösung von 2,86 g (19 mmol) 4-(N,N-Dimethylaminomethyl)anilin in 6 ml Ethanol. Man röhrt 3 Stunden bei Raumtemperatur nach, dampft das Lösemittel im Vakuum ab und trocknet das ölige Rohprodukt an der Hochvakuumpumpe nach. Der erhaltene Rückstand (9,1 g) wird direkt zur Titelverbindung umgesetzt.

30 DC-System I:  $R_f = 0,54$

DC-System XIII:  $R_f = 0,84$

35 9,1 g (19 mmol) des Rohproduktes aus a) werden mit 11 g (19 mmol  $\times$  4,2) Kaliumcarbonat in 60 ml Dichlormethan und 25 ml Dimethylformamid 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man saugt vom Ungleisten ab und wäscht den Rückstand zweimal mit je 10 ml Dimethylformamid und dreimal mit je 30 ml Dichlormethan nach. Die Filtrate werden vereinigt und am Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Abdampfrückstand wird im Hochvakuum getrocknet und dann mit 50 ml n-Pentan verrührt. Die erhaltenen Kristalle werden abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 7,46 g (93,2% d. Th.)

DC-System IV:  $R_f = 0,37$

40 MS-El: m/z 420 ( $M^+$ )

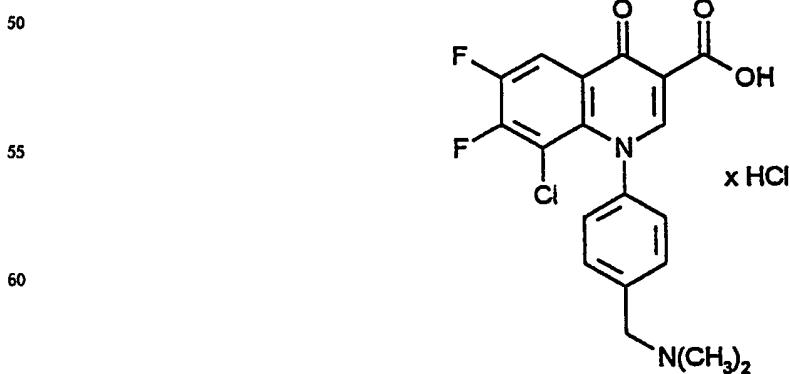
$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS):  $\delta = 1,38$  (t, 3H); 2,26 (s, 6H); 3,49 (s, 2H); 4,38 (q, 2H); 7,22–7,52 (m, 4H); 8,35 (m, 1H); 8,48 (s, 1H)

## Beispiel XIV

45

8-Chlor-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)phenyl]-3-chinolin-carbonsäure-Hydrochlorid

50



65

7,15 g (17 mmol) des Ethylesters aus dem Beispiel XII werden in 21 ml 4 normaler wäßriger Salzsäure 2<sup>1/4</sup> Stunden bei 105°C gerührt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und saugt die Kristalle ab. Das Produkt wird

zuerst mit 10 ml Wasser, dann dreimal mit je 30 ml Diethylether nachgewaschen und schließlich am Vakuum über Calciumchlorid getrocknet.

Ausbeute: 7,11 g (97,4% d. Th.)

DC-System III:  $R_f = 0,22$

DC-System XIII:  $R_f = 0,46$

(+)FAB-MS: m/z 393 (M + H)

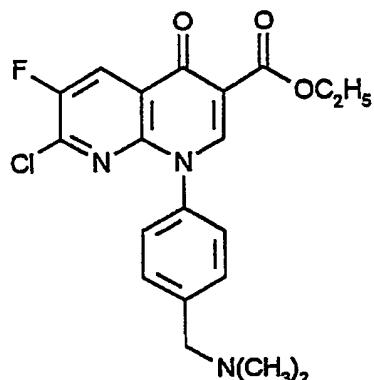
$^1\text{H-NMR}$  (DCOO/TMS):  $\delta = 3,05$  (m, 6H), 4,56 (m, 2H); 7,22 – 7,91 (m, 4H); 8,46 (m, 1H); 9,13 (s, 1H)

5

Beispiel XV

7-Chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)phenyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-ethylester

10



15

20

25

30

a) 2-(2,5-Dichlor-4-fluor-nicotinoyl)-3-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)-phenylamino]-acrylsäureethylester

2,42 g (7,17 mmol) 3-Ethoxy-2-(2,5-dichlor-4-fluor-nicotinoyl)-acrylsäureethylester werden in 20 ml Ethanol gelöst und bei 0°C unter Rühren mit einer Lösung von 1 ml einer 1 molaren Lösung von 4-(N,N-dimethylmethoxy)-anilin in Ethanol versetzt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und führt 2 Stunden nach. Alle flüchtigen Bestandteile werden am Hochvakuum abdestilliert und der Rückstand wird mehrmals mit Ethylacetat azeotropiert. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingebracht.

35

DC-System VI:  $R_f = 0,42$

Das Rohprodukt aus a) wird mit 3 g (43 mmol) Kaliumcarbonat in 60 ml Dimethoxyethan 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Vom Ungelösten wird abfiltriert und das Filtrat wird im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird mit 100 ml Ethylacetat zum Sieden erhitzt, heiß filtriert und das Filtrat zur Trockene eingeengt. Das erhaltene Produkt wird mit 30 ml Essigsäureethylester verrieben und die Suspension mit 30 ml Petrolether versetzt. Man saugt ab, wäscht mit Petrolether nach und trocknet im Vakuum.

40

Ausbeute: 1,3 g (45% d. Th.)

DC-System XVI:  $R_f = 0,43$

45

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>/TMS):  $\delta = 1,41$  (t, 3H); 2,30 (s, 6H); 3,52 (s, 2H); 4,40 (q, 2H); 7,25 – 7,58 (m, 4H); 8,49 (d, 1H); 8,67 (s, 1H)

50

55

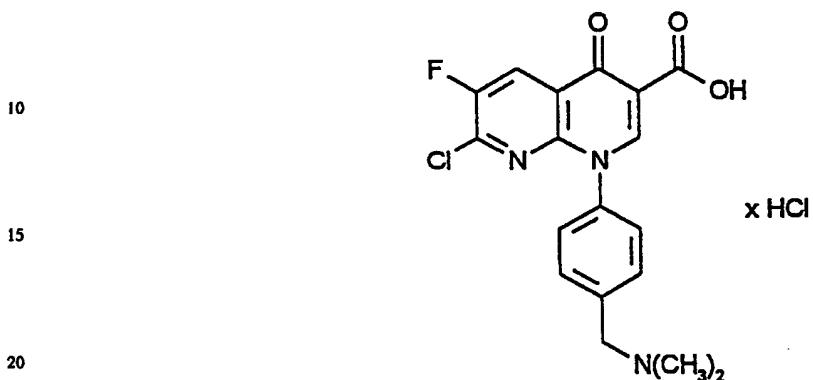
60

65

## Beispiel XVI

7-Chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)phenyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure  
Hydrochlorid

5

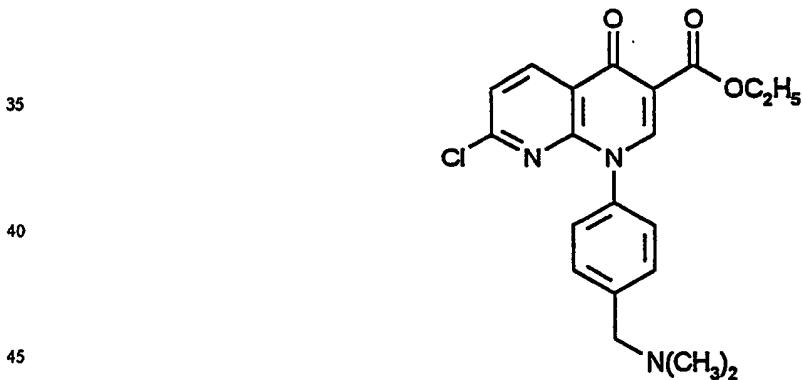


25 Die Titelverbindung wird analog Beispiel XIV durch saure Verseifung des Ethylesters aus dem Beispiel XV  
hergestellt.

## Beispiel XVII

30 7-Chlor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)phenyl]-1,8-naphthyridincarbonsäureethylester

30



50 Die Titelverbindung wird analog Beispiel XV ausgehend von 2-(2,6-Dichlornicotinoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylester und 4-(N,N-Dimethylaminomethyl)-anilin erhalten.

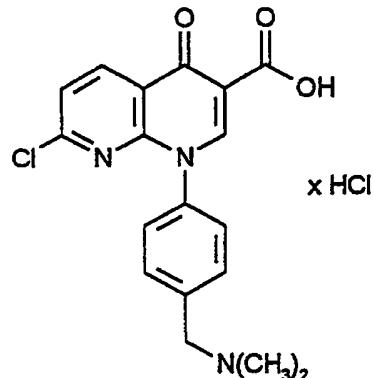
55

60

65

## Beispiel XVIII

7-Clor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-N,N-dimethylaminomethyl)-phenyl]-1,8-naphthyridincarbonsäure Hydrochlorid



5

10

15

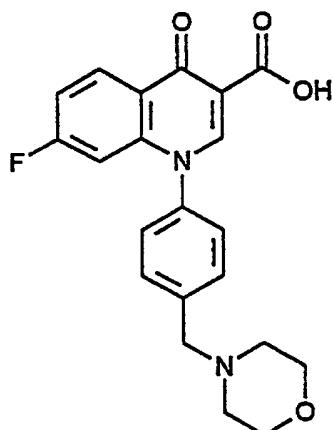
20

25

Die Titelverbindung wird analog Beispiel XIV durch saure Verseifung des Ethylesters aus dem Beispiel XVII hergestellt.

## Beispiel XIX

7-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(morpholinomethyl)-phenyl]-3-chinolincarbonsäure-Hydrochlorid



30

35

40

45

Die Titelverbindung wird analog Beispiel XX ausgehend von 3-Ethoxy-(2,4-difluorbenzoyl)acrylsäureethylester und der Verbindung aus Beispiel III hergestellt.

50

55

60

65

## Beispiel XX

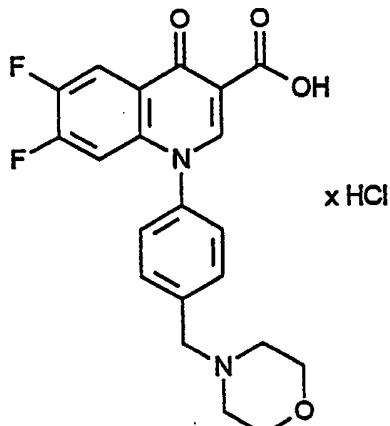
6,7-Difluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(morpholino-methyl)phenyl]-3-chinolincarbonsäure-Hydrochlorid

5

10

15

20



a) 2-(2,4,5-Trifluorbenzoyl)-3-[4-(morpholinomethyl)phenylamino]-acrylsäureethylester

25

2,5 g (11 mmol) der Verbindung aus Beispiel III werden mit 2,3 ml (13,2 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in 8 ml Ethanol 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Suspension tropft man unter Rühring und Eiskühlung eine Lösung von 3,22 g (11 mmol) 3-Ethoxy-2-(2,4,5-trifluorbenzoyl)-acrylsäureethylester in 7 ml Ethanol. Man röhrt eine Stunde bei Raumtemperatur nach, saugt ab und wäscht den Rückstand zweimal mit je 15 ml eiskaltem Ethanol und dreimal mit je 20 ml Pentan nach. Das Produkt wird an der Ölspülung getrocknet.

Ausbeute: 4,58 g (92,9% d. Th.)

DC-System I:  $R_f = 0,61$

DC-System II:  $R_f = 0,34$

35

b) 6,7-Difluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(morpholino-methyl)-phenyl]-3-chinolincarbonsäureethylester

40

4,5 g (10 mmol) des Produktes aus a) werden mit 6 g (43,4 mmol) Kaliumcarbonat in 35 ml Dichlormethan und 15 ml Dimethylformamid 26 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird auf 45°C erwärmt (Wasserbad) und abgesaugt. Der Rückstand wird dreimal mit je 50 ml warmen Dichlormethan (45°C) nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Abdampfrückstand wird mit 30 ml Diethylether verrieben, abgesaugt, mit Diethylether und n-Pentan nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 4,17 g (97,3% d. Th.)

DC-System II:  $R_f = 0,26$

DC-System VIII:  $R_f = 0,87$

4 g (9,34 mmol) des Ethylesters aus b) werden in 20 ml 4 normaler wäßriger Salzsäure 4 Stunden bei 110°C bis 115°C gerührt. Zum Verdünnen fügt man direkt 5 ml Wasser, nach 3 Stunden weitere 5 ml Wasser hinzu. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und saugt ab. Der Rückstand wird zuerst mit Ethanol, dann mit Diethylether gründlich nachgewaschen und im Vakuum über Kaliumhydroxid getrocknet.

Ausbeute: 3,88 g (95,1 d. Th.)

DC-System VIII:  $R_f = 0,56$

$^1\text{H-NMR}$  (DCOCD/TMS):  $\delta = 3,52$  (m, 2H); 3,78 (m, 2H); 4,03 (m, 2H); 4,81 (m, 2H); 4,77 (s, 2H); 7,35 (m, 1H); 7,88 (2H) und 8,04 (2H); para-aromat. AB-System; 8,45 (m, 1H); 9,18 (s, 1H)

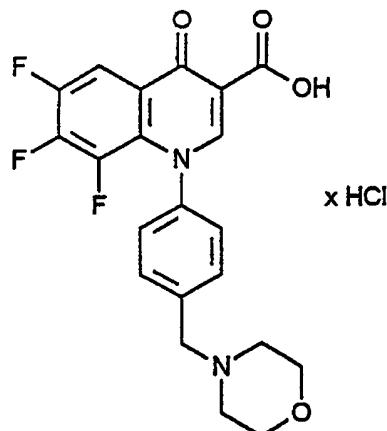
55

60

65

## Beispiel XXI

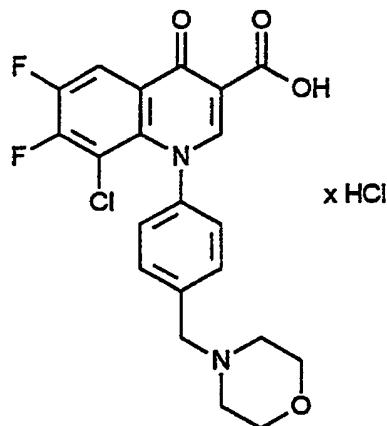
6,7,8-Trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(morpholinomethyl)phenyl]-3-chinolincarbonsäure-Hydrochlorid



Die Titelverbindung wird analog Beispiel XX ausgehend von 3-Ethoxy-(2,3,4,5-tetrafluorbenzoyl)-acrylsäure- 25  
ethylester und der Verbindung aus Beispiel III hergestellt.

## Beispiel XXII

8-Chlor-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(morpholinomethyl)phenyl]-3-chinolincarbonsäure-Hydrochlorid 30



Die Titelverbindung wird analog Beispiel XX ausgehend von 3-Ethoxy-2-(3-chlor-2,4,5-trifluorbenzoyl)-acrylsäureethylester und 4-(Morpholinomethyl)anilin-Hydrochlorid (Beispiel III) hergestellt  
DC-System VIII:  $R_f = 0,67$

(+)FAB-MS: m/z 435/437 (M + H)

$^1\text{H-NMR}$  (DCOCD/TMS):  $\delta = 3,52$  (m, 2H); 3,75 (m, 2H); 4,03 (m, 2H); 4,33 (m, 2H); 4,71 (s, 2H); 7,75 – 7,95 (m, 4H; p-  
arom. AB-System); 8,48 (m, 1H); 9,04 (s, 1H)

60

65

## Beispiel XXIII

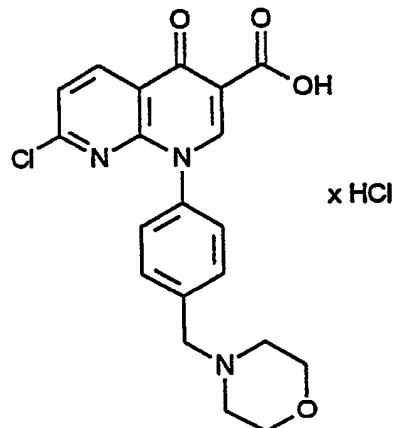
7-Chlor-1,4-dihydro-4-oxo-[4-(morpholinomethyl)phenyl]-1,8-naphthyridincarbonsäure-Hydrochlorid

5

10

15

20



25 Die Titelverbindung wird analog Beispiel XX ausgehend von 2-(2,6-Dichlornicotinoyl)-3-ethoxy-acrylsäureethylester und der Verbindung aus Beispiel III hergestellt.

## Beispiel XXIV

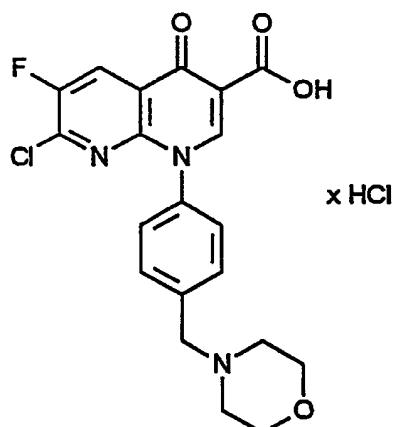
30 7-Chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(morpholino-methyl)-phenyl]-1,8-naphthyridincarbonsäure-Hydrochlorid

35

40

45

50



55 Die Titelverbindung wird analog Beispiel XX ausgehend von 3-Ethoxy-(2,5-dichlor-4-fluornicotinoyl)acrylsäureethylester und der Verbindung aus Beispiel III hergestellt.

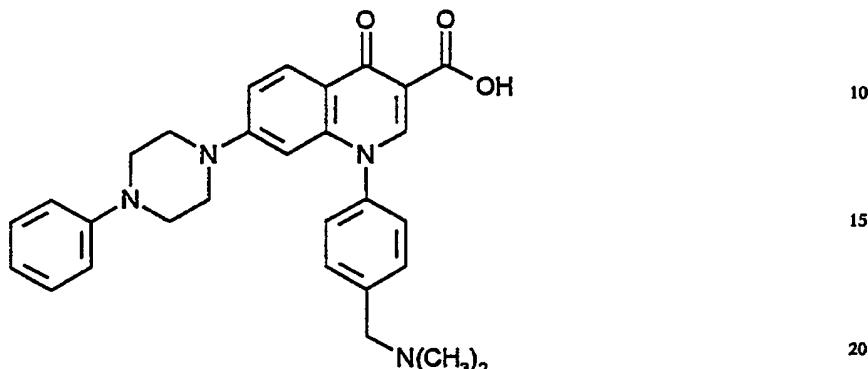
60

65

## Herstellungsbeispiele

## Beispiel 1

1,4-Dihydro-4-oxo-7-(4-phenylpiperazin-1-yl)-1-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)-phenyl]-3-chinolincarbonsäure 5



1,51 g (4 mmol) der Verbindung aus Beispiel X werden mit 1 g (6 mmol) N-Phenylpiperazin und 3,6 ml (20 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in 8 ml Dimethylsulfoxid 3 Stunden bei 110°C gerührt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und versetzt den Ansatz mit 4 ml Ether und 2 ml 1,2-Dimethoxyethan. Die gebildeten Kristalle werden abgesaugt und mit 1,2-Dimethoxyethan/Diethylether 1 : 1 nachgewaschen. Der Rückstand wird kurz getrocknet und mit 10 ml Wasser verrührt. Man filtriert ab und wäscht das Produkt dreimal mit wenig Wasser (je 3 ml), sodann dreimal mit je 30 ml Diethylether nach und trocknet es schließlich im Vakuum über Calciumchlorid.

25

30

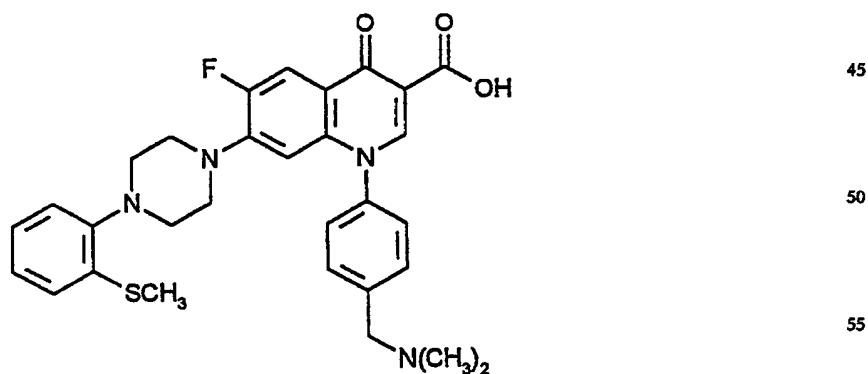
Ausbeute: 1,25 g (64,5% d. Th.)

DC-System VIII:  $R_f = 0,54$ HPLC-System I:  $R_t = 5,199$  minMS-EI: m/z 482 ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$ : 2,27 (s, 6H); 3,20–3,42 (m, 8H); 3,53 (s, 2H); 6,25 (dd, 1H); 6,90 (m, 3H); 7,15 (dd, 1H); 7,22–7,65 (m, 6H); 8,37 (d, 1H); 8,65 (s, 1H); 15,32 (s, breit, 1H) 35

## Beispiel 2

6-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(2-thiomethylphenyl)piperazin-1-yl]-1-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)phenyl]-3-chinolincarbonsäure 40



290 mg (736  $\mu\text{mmol}$ ) der Verbindung aus Beispiel XI werden mit 229 mg (1,1 mmol) 1-(2-Methylmercaptophenyl)piperazin und 0,9 ml (5,15 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in 3,7 ml Dimethylsulfoxid 3 Stunden bei 100°C gerührt. Alle flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt. Der Abdampfrückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und zweimal mit je 50 ml 0,1 normaler wässriger Salzsäure ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mit 5 ml Isopropanol verrieben, abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.

60

65

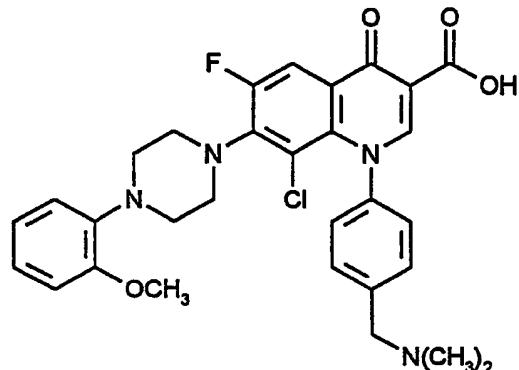
Ausbeute: 320 mg (79,6% d. Th.)

DC-System VIII:  $R_f = 0,41$ HPLC-System I:  $R_t = 7,155$  min

(+)-FAB-MS: m/z 547 (M + H)

## Beispiel 3

5 8-Chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-1-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)phenyl]-3-chinolincarbonsäure



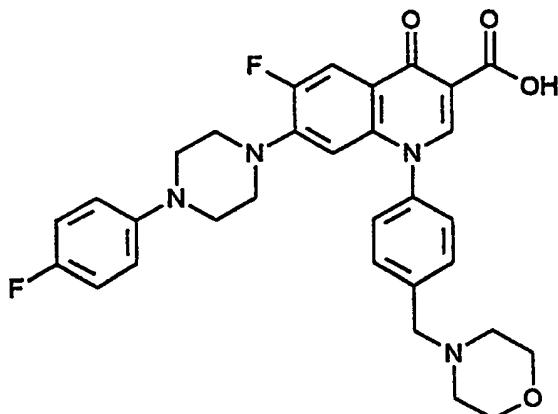
25 150 mg (350  $\mu$ mol) der Verbindung aus Beispiel XIV werden mit 160 mg (700  $\mu$ mol) o-Methoxyphenylpiperazin-Hydrochlorid und 304  $\mu$ l (1,75 mol) N,N-Diisopropylethylamin in 3 ml Dimethylsulfoxid 3 Stunden bei 100°C gerührt. Der Ansatz wird auf Raumtemperatur kommen gelassen und mit 30 ml Wasser verdünnt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 30 ml Toluol extrahiert. Die organische Phase wird mit Citratpuffer pH 4 (Merck Artikel Nr. 9435.1000) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt (144 mg) wird über Kieselgel mit dem Laufmittelgemische Chloroform/Methanol/Wasser/Essigsäure 100 : 50 : 2 : 2 chromatographiert. Die produktenthaltenden Fraktionen werden vereinigt, am Rotationsverdampfer eingeengt, mit Toluol azeotropiert und im Hochvakuum über Kaliumhydroxid getrocknet. Ausbeute: 135 mg (68% d. Th.)

30 DC-System XIV:  $R_f$  = 0,20

35 HPLC-System I:  $R_t$  = 5,605 min  
(+)-FAB-MS: m/z 565 (M + H)

## Beispiel 4

40 6-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(4-fluorophenyl)-piperazin-1-yl]-1-[4-(morpholinomethyl)-phenyl]-3-chinolincarbonsäure



60 218 mg (0,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel XX werden mit 135 mg (0,75 mmol) 1-(4-Fluorophenyl)piperazin und 0,88 ml (5 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in 3 ml Dimethylsulfoxid 3 Stunden bei 100°C gerührt. Alle flüchtigen Komponenten werden im Hochvakuum entfernt und der Rückstand mit 5 ml Ethanol verrührt. Man saugt ab und verreibt die gebildeten Kristalle mit 5 ml Wasser. Das Produkt wird filtriert, sukzessive mit Wasser, Ethanol und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 215 mg (76,8% d. Th.)

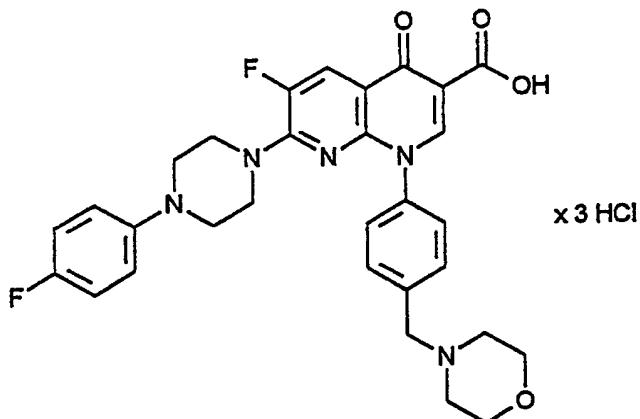
65 DC-System VIII:  $R_f$  = 0,64

HPLC-System I: Rt = 6,225 min  
 (+)FAB-MS: m/z 561 (M + H)

## Beispiel 5

5

6-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(4-fluorophenyl)-piperazin-1-yl]-1-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)-phe-  
 nyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-Trihydrochlorid



10

15

20

25

a)  
 6-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]-1-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)phe-  
 nyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester

30

35

150 m (372  $\mu$ mol) der Verbindung aus Beispiel XV werden mit 134 mg (741 mol) 1-(4-Fluorophenyl)piperazin und 194  $\mu$ l (1,1 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in 2 ml Dimethylsulfoxid 4 Stunden bei 100°C gerührt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und gibt 8 ml Wasser zu dem Ansatz. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, in 2 ml Dichlormethan aufgenommen und die Lösung mit 8 ml Diethylether versetzt. Man filtriert vom Ungelösten ab, engt das Filtrat zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel mit dem Laufmittelgemisch Dichlormethan/Methanol 10 : 1. Die produktenthaltenden Fraktionen werden zusammengefaßt und im Vakuum zur Trockene eingeengt.

Ausbeute: 114 mg (55,8% d. Th.)

40

DC-System V:  $R_f$  = 0,59

(+)FAB-MS: m/z 548 (M + H)

60 mg (109,2  $\mu$ mol) des Ethylesters aus a) werden mit 2 ml 6 N wäßrige Salzsäure und 2 ml Wasser 3 Stunden bei 100°C erhitzt. Man engt zur Trockene ein und azeotropiert zweimal mit Toluol. Der Rückstand wird in Diethylether suspendiert, abgesaugt und im Vakuum über Kaliumhydroxid getrocknet.

45

Ausbeute: 41,3 mg (73% d. Th.)

DC-System XIV:  $R_f$  = 0,45

HPLC-System I: Rt = 5,921 min

(+)FAB-MS: m/z 520 (M + H)

50

55

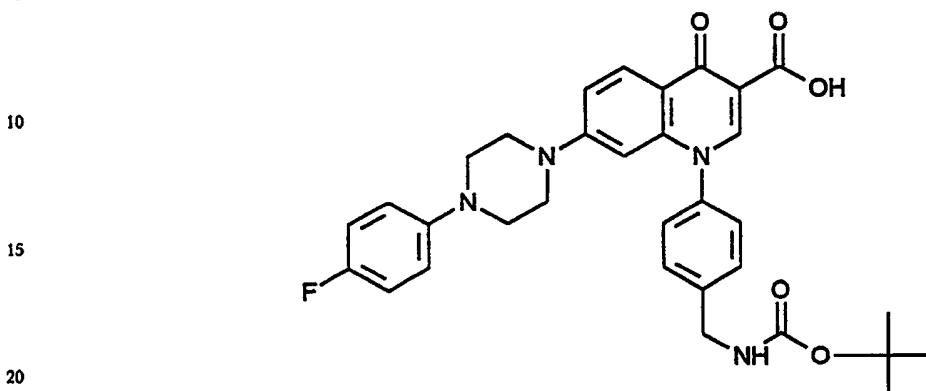
60

65

## Beispiel 6

1,4-Dihydro-4-oxo-7-[4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-1-[4-(N-tert.butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-3-chinolincarbonsäure

5



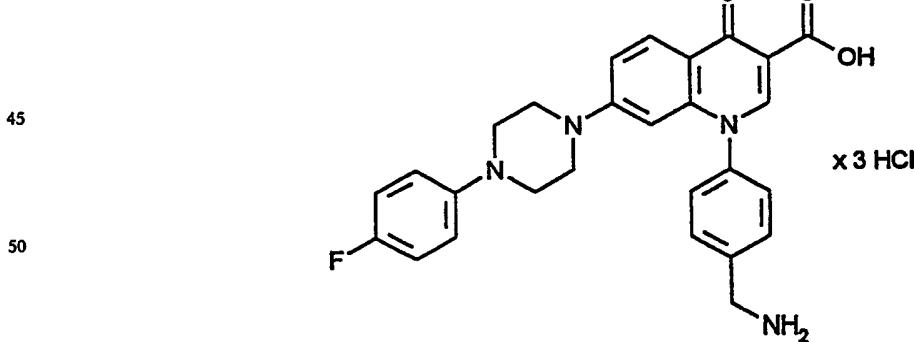
1,2 g (2,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel IV werden mit 821 mg (4,36 mmol) 4-Fluorphenylpiperazin und 5 ml (29,1 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in 10 ml Acetonitril und 5 ml Dimethylformamid 11 Stunden bei 110°C gerührt. Man läßt unter Röhren auf Raumtemperatur kommen, röhrt zwei Stunden nach und saugt ab. Der Rückstand wird mit 50 ml Diethylether verrieben und filtriert. Die Prozedur wird noch zweimal wiederholt, das gereinigte Produkt wird schließlich im Vakuum getrocknet.  
Ausbeute: 1,11 g (66,8% d. Th.)  
DC-System I:  $R_f = 0,84$   
HPLC-System I:  $R_t = 7,548$  min  
(+)FAB-MS: m/z 573 (M + H)

## Beispiel 7

35

1,4-Dihydro-4-oxo-7-[4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-1-[4-aminomethyl]phenyl]-3-chinolincarbonsäure-Trihydrochlorid

40



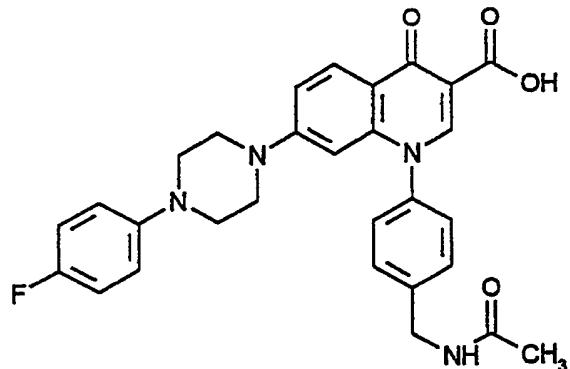
55

0,8 g (1,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6 werden in 1 ml Ethanol gelöst und mit 7 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoffgas in Dioxan versetzt. Man röhrt 5 Stunden bei Raumtemperatur und verdünnt den Ansatz mit 8 ml Diethylether. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und mit Diethylether verrieben. Nach erneutem Absaugen und Nachwaschen des Rückstands mit Diethylether und n-Pentan trocknet man im Hochvakuum bei 30°C über Kaliumhydroxid.  
Ausbeute: 810 mg (99,4% d. Th.)  
DC-System III:  $R_f = 0,23$   
DC-System XV:  $R_f = 0,33$   
(+)FAB-MS: m/z 473 (M + H); m/z 495 (M + H); m/z 579 (M + Ag)

## Beispiel 8

1,4-Dihydro-4-oxo-7-[4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-1-[4-(N-acetylaminomethyl)phenyl]-3-chinolincarbonsäure

5



10

15

20

200 mg (344  $\mu$ mol) der Verbindung aus Beispiel 7 werden mit 598  $\mu$ l (3,43 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 65  $\mu$ l (687  $\mu$ mol) Essigsäureanhydrid 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, gründlich mit Diethylether nachgewaschen und im Hochvakuum bei 30°C getrocknet.

25

Ausbeute: 106 mg (59,9% d. Th.)  
DC-System I:  $R_f = 0,44$

30

HPLC-System I: Rt 6,016 min  
(+)-FAB-MS: m/z 515 (M + H)

Die in den nachfolgenden Tabellen aufgeführten Beispiele werden analog der Beispiele 1—4, 6 durch Umsetzen der jeweiligen Carbonsäuren mit den entsprechenden Piperazinderivaten hergestellt. Alternativ kann analog Beispiel 5 die Umsetzung auch mit den jeweiligen Carbonsäureestern durchgeführt werden, die nach Zwischenisolierung oder direkt zu den Titelverbindungen verseift werden können. Die verwendeten Piperazinderivate sind käuflich (Aldrich, Emka, Janssen) oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

35

Die tert.Butoxycarbonylaminomethyl-Verbindungen der Tabellen 12, 15, 18 und 21 können analog Beispiel 7 zu den Titelverbindungen der Tabellen 13, 16, 19 und 22 und weiterhin analog Beispiel 8 zu den Titelverbindungen der Tabellen 14, 17, 20 und 23 acyliert werden.

35

35

40

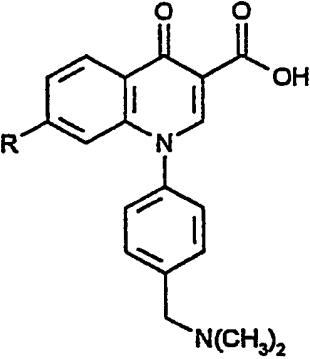
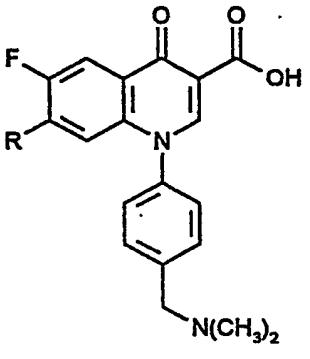
45

50

55

60

65

Tabelle	Allgemeine Formel	Edukt / Bsp-Nr.
5 10 15 20 25	<p>1</p> 	X
30 35 40 45	<p>2</p> 	XI

50

55

60

65

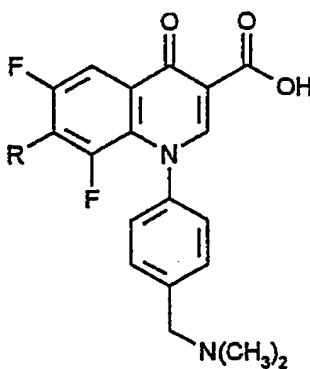
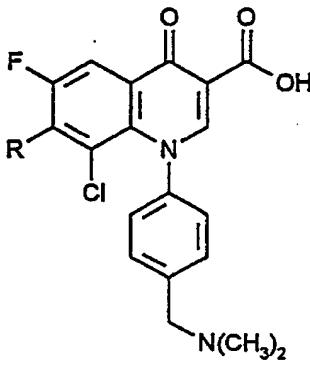
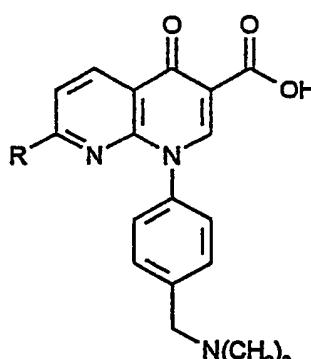
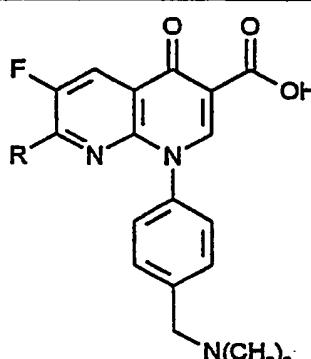
Tabelle	Allgemeine Formel	Edukt / Bsp-Nr.	
3		XII	5
4		XIII, XIV	10 15 20 25 30 35 40 45
			50
			55
			60
			65

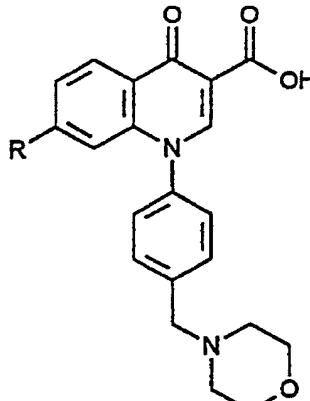
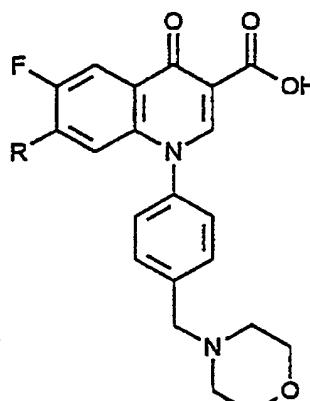
Tabelle	Allgemeine Formel	Edukt / Bsp-Nr.
5		XVII, XVIII
6		XV, XVI

50

55

60

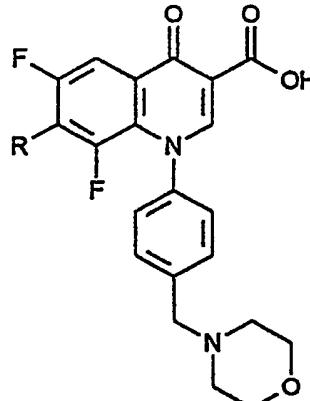
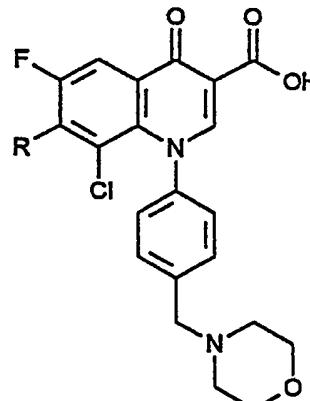
65

Tabelle	Allgemeine Formel	Edukt / Bsp-Nr.
7		<b>XIX</b> 5 10 15 20 25
8		<b>XX</b> 30 35 40 45 50

55

60

65

Tabelle	Allgemeine Formel	Edukt / Bsp-Nr.
9	 <p>Chemical structure 9: 2-(2-(4-(1-methoxy-4-morpholinyl)phenyl)ethyl)-6-fluoro-3-(4-fluorophenyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyridine-5-carboxylic acid. The structure shows a 2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyridine-5-carboxylic acid core. The 2-position is substituted with a 6-fluoro-3-(4-fluorophenyl)ethyl group. The 4-position is substituted with an R group.</p>	XXI
10	 <p>Chemical structure 10: 2-(2-(4-(1-methoxy-4-morpholinyl)phenyl)ethyl)-6-fluoro-3-(4-chlorophenyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyridine-5-carboxylic acid. The structure is similar to structure 9, but the 4-fluorophenyl group is replaced by a 4-chlorophenyl group.</p>	XXII

55

60

65

Tabelle	Allgemeine Formel	Edukt / Bsp-Nr.	
11		XXIII	5 10 15 20 25
12		IV	30 35 40 45 50
			55 60 65

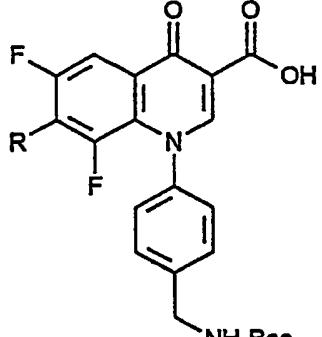
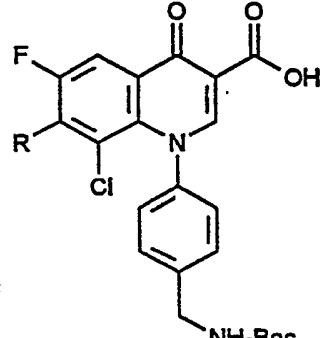
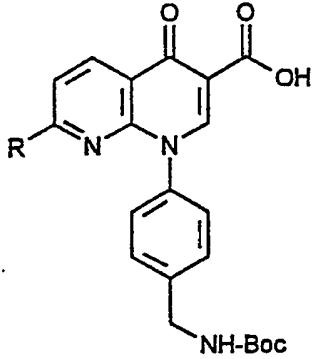
Tabelle	Allgemeine Formel	Edukt / Bsp-Nr.
5 10 15 20 25 30 35 40 45	15 	V
50 55 60 65	18 	VII

Tabelle	Allgemeine Formel	Edukt / Bsp-Nr.
21		VIII

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

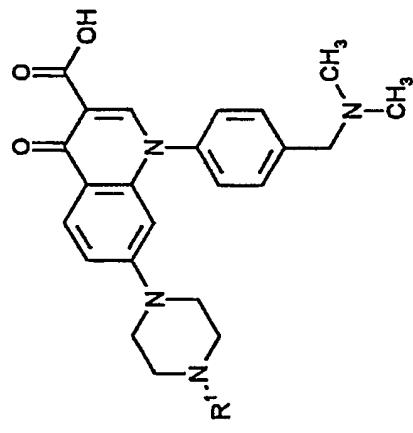
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Tabelle 1a:

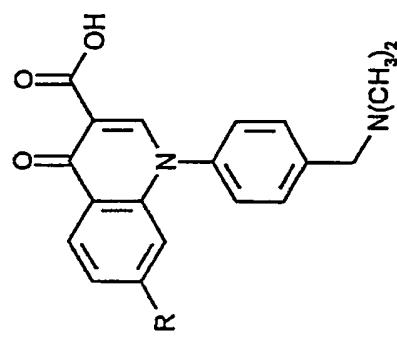
Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	(+)-FAB-MS		DC-System/R <sub>f</sub> -Wert		HPLC-System/Rt-Wert
		MS-EI: m/z 500 (M) <sup>+</sup>	VIII: 0,54	MS-EI: m/z 512 (M) <sup>+</sup>	VIII: 0,56	
9						
10						I: 4,444 min.
11						I: 5,039 min.
12						I: 4,780 min.

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	(+)-FAB-MS MS-EI: m/z 516 (M) <sup>+</sup>	DC-System/R <sub>r</sub> -Wert VIII: 0,58	HPLC-System/R <sub>t</sub> -Wert I: 5,790 min.
13				
14			VIII: 0,62	I: 6,201 min.
15		m/z 511/553 (M+H)	VIII: 0,58	I: 5,646 min.
16		m/z 497 (M+H)	VIII: 0,62	I: 5,951 min.
17		m/z 511 (M+H)	VIII: 0,59	I: 6,992 min.
18		m/z 527 (M+H)	VIII: 0,64	I: 5,580 min.

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	(+) FAB-MS	DC-System/R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System/Rt-Wert
19		m/z 541 (M+H)	VIII: 0,64	I: 5,957 min.
20		m/z 508 (M+H)	VIII: 0,63	I: 5,793 min.
21		m/z 529 (M+H)	VIII: 0,64	I: 6,408 min.
22		m/z 484 (M+H)	VIII: 0,52	I: 3,215 min.

Tabelle 1b

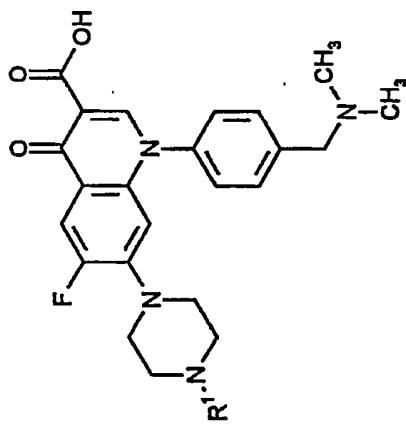


Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / Rt-Wert
23		m/z 497 (M+H)	VIII: 0,64	I: 4,891 min.
24		m/z 511 (M+H)	VIII: 0,65	I: 4,981 min.

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

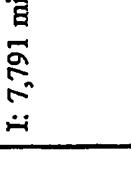
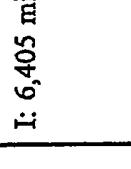
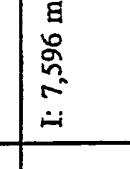
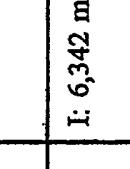
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

Tabelle 2a:



Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	(+)-FAB-MS m/z 501 (M+H)	DC-System/R <sub>f</sub> -Wert I: 0,45	HPLC-System/R <sub>t</sub> -Wert I: 5,957 min.
25				
26		m/z 531 (M+H)	I: 0,16	I: 5,660 min.
27		m/z 535 (M+H)	I: 0,54	I: 6,816 min.
28		m/z 537 (M+H)	III: 0,31	I: 6,547 min.

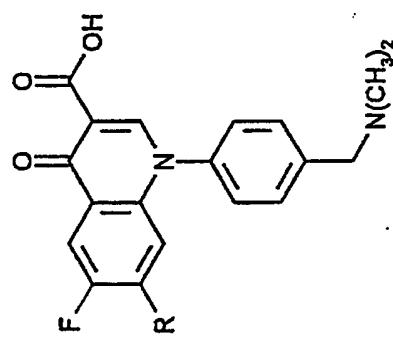
65

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	(+)-FAB-MS m/z 569/571 (M+H)	DC-System/R <sub>f</sub> -Wert I: 0,44	HPLC-System/R <sub>t</sub> -Wert I: 7,791 min.
29				
30		m/z 515 (M+H)	I: 0,47	I: 6,405 min.
31		m/z 529 (M+H)	I: 0,42	I: 7,596 min.
32		m/z 545 (M+H)	I: 0,48	I: 6,342 min.

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	(+) FAB-MS m/z 559 (M+H)	DC-System/R <sub>f</sub> Wert I: 0,54	HPLC-System/R <sub>t</sub> -Wert I: 6,844 min.
33				
34		m/z 526 (M+H)	I: 0,46	I: 6,142 min.
35		m/z 502 (M+H)	III: 0,28	I: 3,440 min.

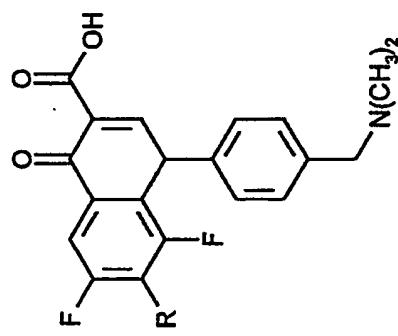
Tabelle 2b



Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / Rt-Wert
36		m/z 515 (M+H)	I: 0,53	I: 5,477 min.
37		m/z 529 (M+H)	I: 0,46	I: 5,653 min.

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Tabelle 3



Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / Rt-Wert
38	-N   cyclohexyl			
39	-N   cyclohexyl			
40	-N   cyclohexyl			

5

10

15

20

25

30

35

40

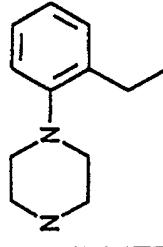
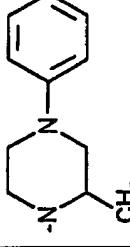
45

50

55

60

65

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / Rt-Wert
41				
42				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

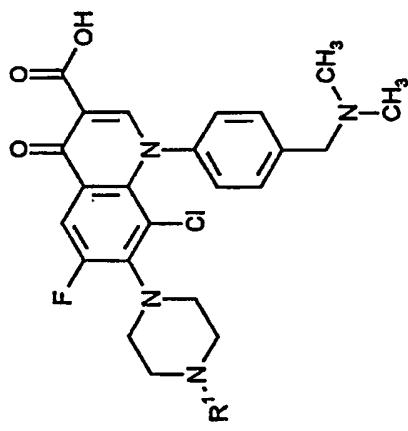
50

55

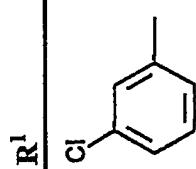
60

65

Tabelle 4a:



Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	(+)-FAB-MS m/z 535 (M+H)	DC-System/R <sub>f</sub> Wert XIV: 0,36	HPLC-System/R <sub>t</sub> -Wert I: 6,317 min.
43				
44			XIV: 0,37	I: 6,854 min.
45			XIV: 0,32	I: 8,354 min.

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	(+)-FAB-MS	DC-System/R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System/Rt-Wert
46		m/z 569 (M+H)	XIV: 0,26	I: 7,934 min.
47		m/z 569 (M+H)	XIV: 0,26	I: 7,995 min.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

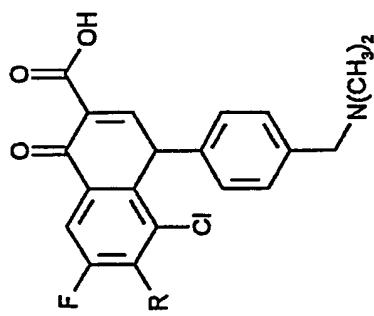
50

55

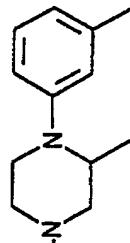
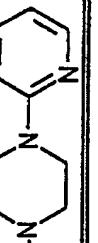
60

65

Tabelle 4b:



Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / Rt-Wert
48				
49				
50				

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System / Rt-Wert
51				
52				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

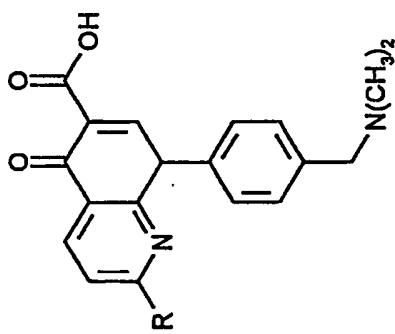
50

55

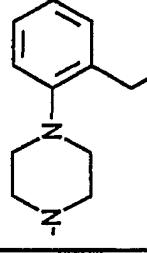
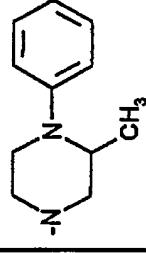
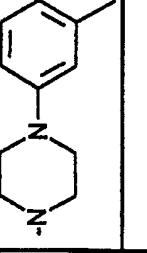
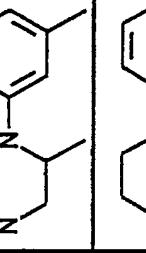
60

65

Tabelle 5:

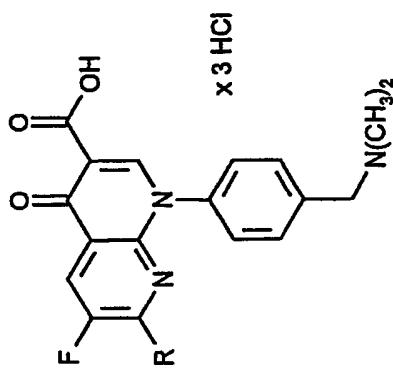


Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / R <sub>t</sub> Wert
53				
54				
55				

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / Rt-Wert
56				
57				
58				
59				
60				

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Tabelle 6:



Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>F</sub> Wert	HPLC-System / Rt-Wert
61	-N(piperidin-1-yl)	m/z 520 (M+H)	XIV: 0,45	I: 5,921 min.
62	-N(piperidin-1-yl-methoxy)	m/z 502 (M+H)	XIV: 0,48	I: 5,870 min.

5

10

15

20

25

30

35

40

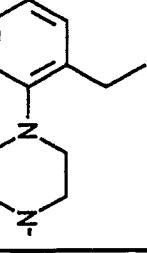
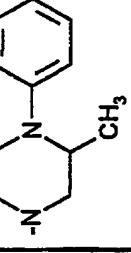
45

50

55

60

65

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System / Rt-Wert
63				
64		m/z 530 (M+H) <sup>+</sup>	XII: 0,51	I: 7,361 min.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

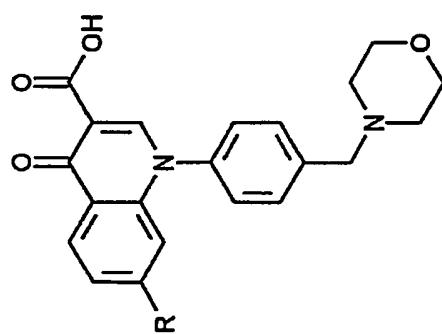
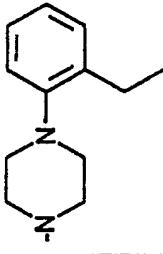
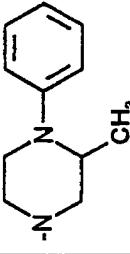


Tabelle 7:

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / Rt-Wert
65				
66				
67				

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System / Rt-Wert
68				
69				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

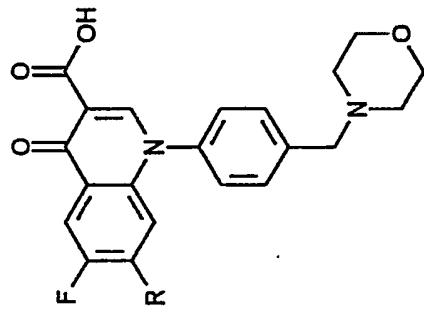
50

55

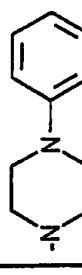
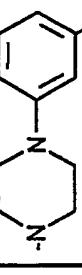
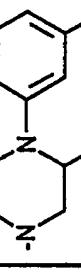
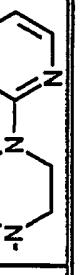
60

65

Tabelle 8:



Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS m/z 543 (M+H)	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert I: 0,60	HPLC-System / Rt- Wert I: 5,952 min.
70	-N -N -N -N	m/z 573 (M+H)	VIII: 0,59	I: 5,784 min.
71	-N -N -N -N	m/z 571 (M+H)	VIII: 0,64	I: 7,519 min.
72	-N -N -N -N			

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System / Rt-Wert
73		m/z 557 (M+H)	VIII: 0,62	I: 5,480
74				
75				
76				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

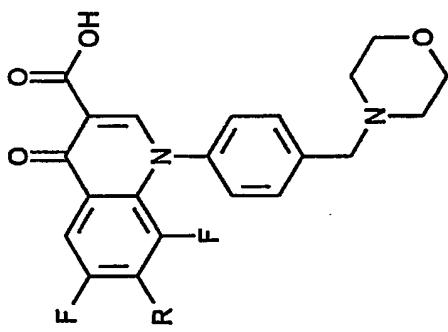
50

55

60

65

Tabelle 9:



Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System / Rt-Wert
77	-N   cyclohexyl			
78	-N   cyclohexyl			
79	-N   cyclohexyl H <sub>3</sub> CO			

5

10

15

20

25

30

35

40

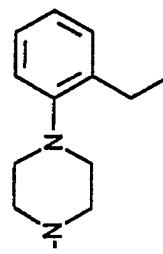
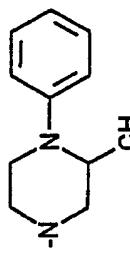
45

50

55

60

65

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / Rt-Wert
80				
81				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

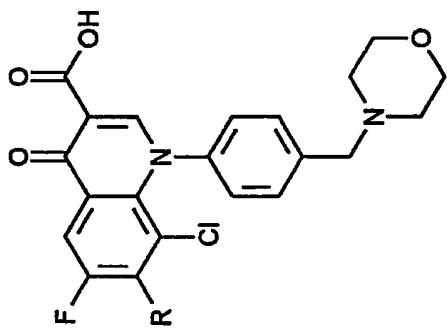
50

55

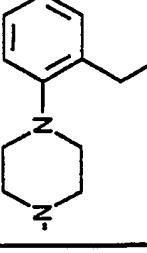
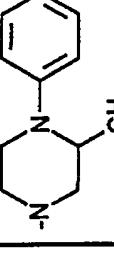
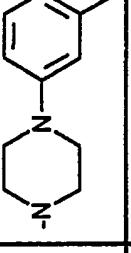
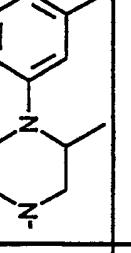
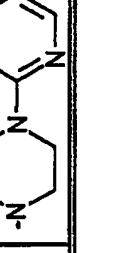
60

65

Tabelle 10:

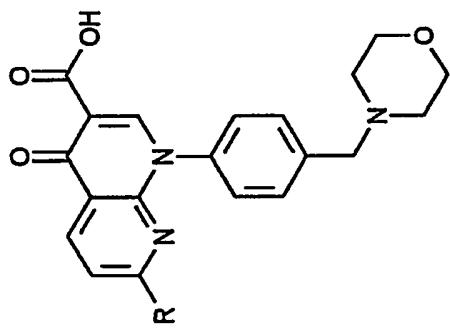


Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System / Rt-Wert
82	-N(piperidin-4-yl)phenyl	m/z 595 (M+H)	I: 0,49	I: 6,682 min.
83	-N(piperidin-4-yl)phenyl	m/z 577 (M+H)	I: 0,46	I: 6,329 min.
84	-N(piperidin-4-yl)phenyl	m/z 607 (M+H)	I: 0,60	I: 5,583 min.

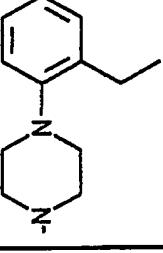
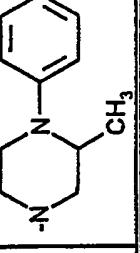
Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System / Rt-Wert
85		m/z 605 (M+H)	I: 0,54	I: 6,190 min.
86		m/z 591 (M+H)	VIII: 0,56	I: 4,875 min.
87				
88				
89				

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Tabelle 1:



Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System / R <sub>t</sub> -Wert
90				
91				
92				

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System / Rt-Wert
93				
94				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

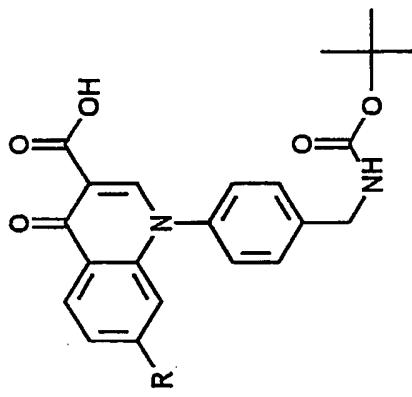
50

55

60

65

Tabelle 12:



Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / R <sub>t</sub> -Wert
95				
96				
97				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System / Rt-Wert
98				
99				
100				
101				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

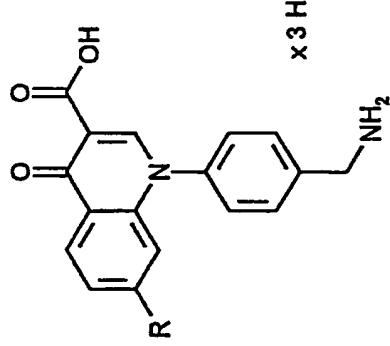
50

55

60

65

Tabelle 13:



Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>F</sub> Wert	HPLC-System / Rt-Wert
102				
103				
104				

5

10

15

20

25

30

35

40

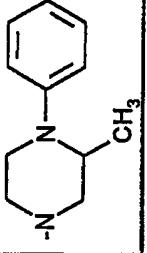
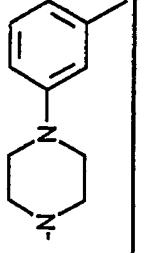
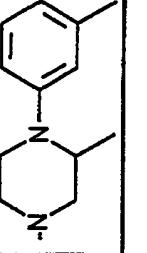
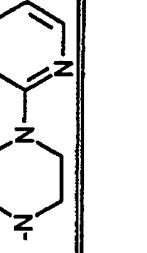
45

50

55

60

65

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / Rt-Wert
105				
106				
107				
108				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

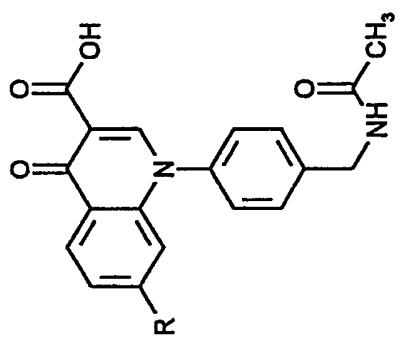
50

55

60

65

Tabelle 14:



Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System / Rt-Wert
109				
110				
111				

5

10

15

20

25

30

35

40

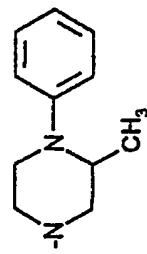
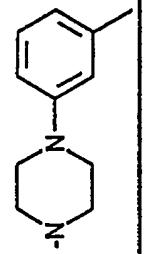
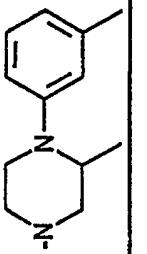
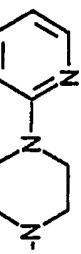
45

50

55

60

65

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System / Rt-Wert
112				
113				
114				
115				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

45

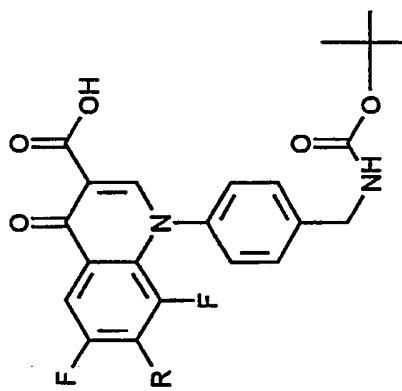
50

55

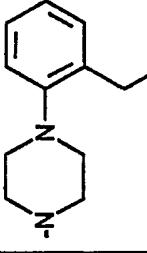
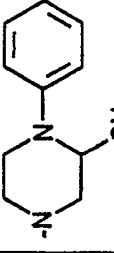
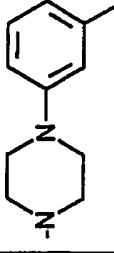
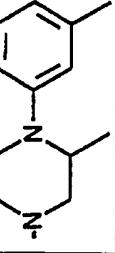
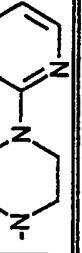
60

65

Tabelle 15:



Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / Rt-Wert
116				
117				
118				

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / Rt-Wert
119 :				
120				
121				
122				
123				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

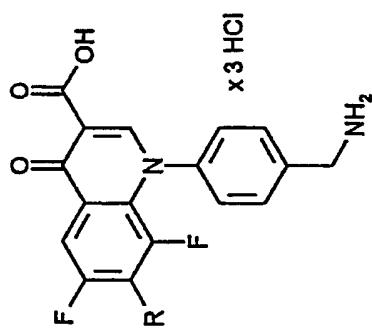
50

55

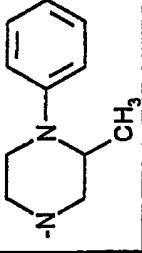
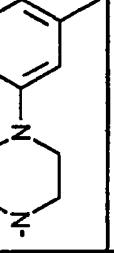
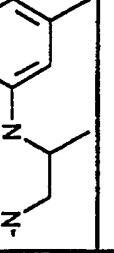
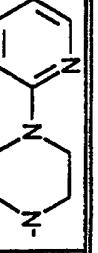
60

65

Tabelle 16:



Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System / Rt-Wert
124				
125				
126				
127				

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / Rt-Wert
128				
129				
130				
131				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

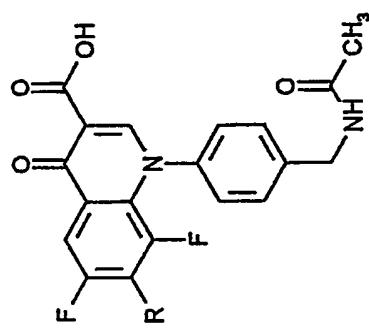
50

55

60

65

Tabelle 17:



Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / Rt-Wert
132				
133				
134				
135				

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / Rt-Wert
136				
137				
138				
139				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

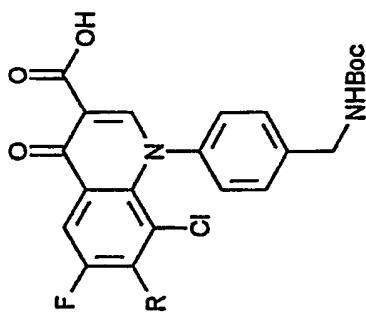
50

55

60

65

Tabelle 18:



Bsp.-Nr.	R	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert		HPLC-System / Rt-Wert	
		( <i>t</i> )-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System / Rt-Wert	HPLC-System / Rt-Wert
140					
141					
142					
143					

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System / Rt-Wert
144				
145				
146				
147				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

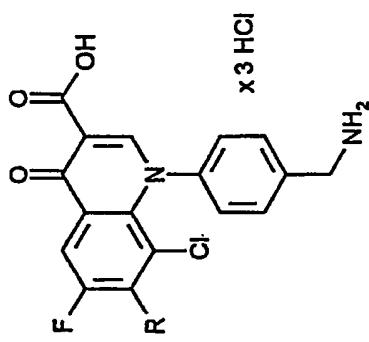
50

55

60

65

Tabelle 19:



Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / Rt. Wert
148	-N   cyclohexyl			
149	-N   cyclohexyl			
150	-N   cyclohexyl H <sub>3</sub> CO			
151	-N   cyclohexyl CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / Rt-Wert
152				
153				
154				
155				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

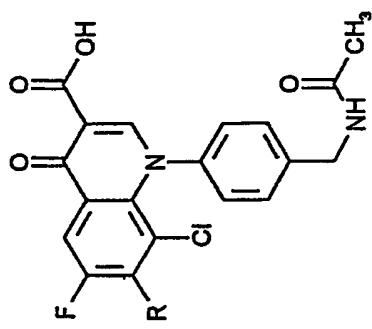
50

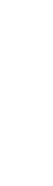
55

60

65

Tabelle 20:



Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System / Rt-Wert
156				
157				
158				
159				

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / Rt-Wert
160				
161				
162				
163				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

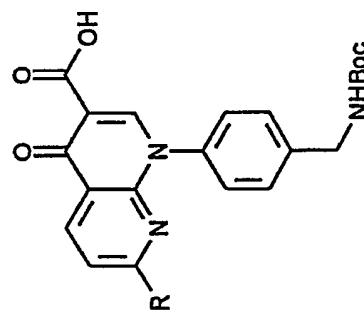
50

55

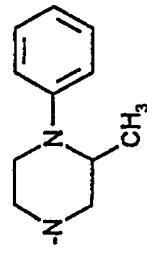
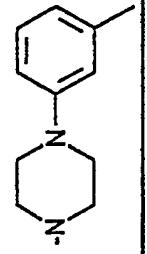
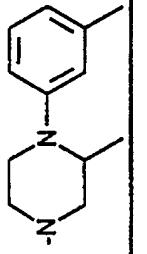
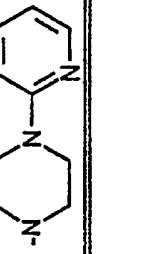
60

65

Tabelle 2i:



Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System / R <sub>t</sub> -Wert
164				
165				
166				
167				

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System / Rt-Wert
168				
169				
170				
171				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

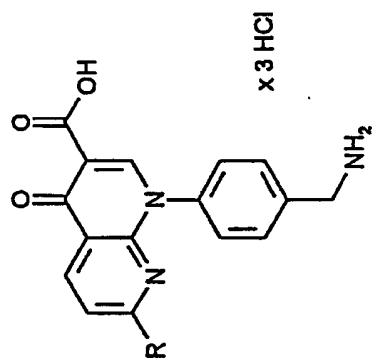
50

55

60

65

Tabelle 22:



Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> -Wert	HPLC-System / Rt-Wert
172				
173				
174				
175				

5

10

15

20

25

30

35

40

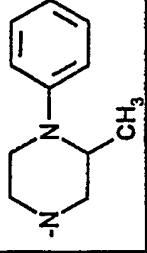
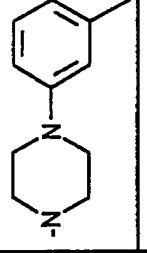
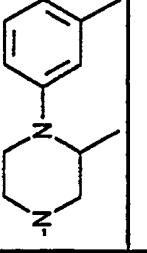
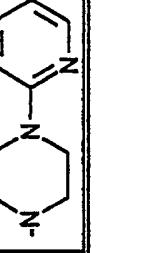
45

50

55

60

65

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / Rt-Wert
176				
177				
178				
179				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

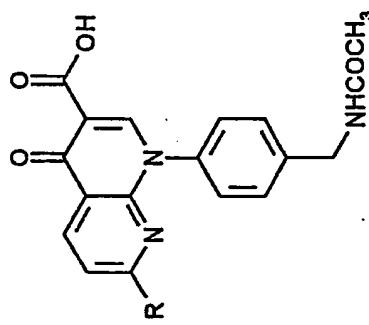
50

55

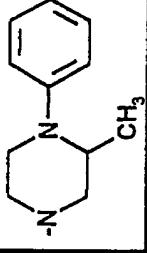
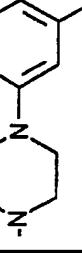
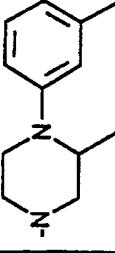
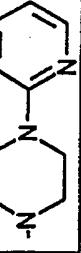
60

65

Tabelle 23:



Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / Rt-Wert
180				
181				
182				
183				

Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R <sub>f</sub> Wert	HPLC-System / Rt- Wert
184				
185				
186				
187				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

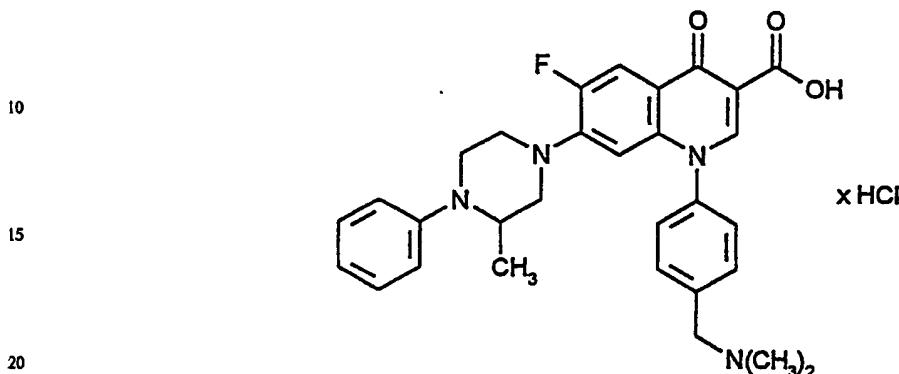
60

65

## Beispiel 188

6-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-phenyl-2-methyl-piperazin-1-yl)-1-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)phenyl]-3-chi-  
nolincarbonsäure-Trihydrochlorid

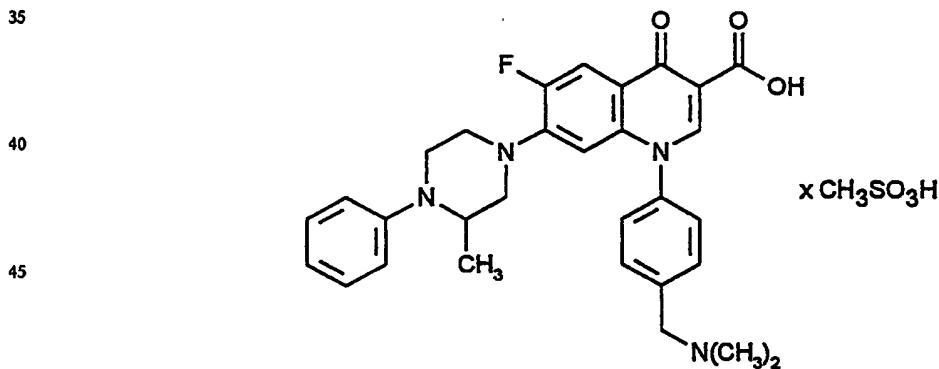
5



25 100 mg (195  $\mu$ mol) der Verbindung aus Beispiel 36 werden in 1 ml Dichlormethan gelöst und mit 1 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoffgas in Dioxan versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Alle flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird zwei Stunden mit 5 ml Diethylether verrührt, abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und im Vakuum über Kaliumhydroxid getrocknet.  
 Ausbeute: 90 mg (74% d. Th.)  
 (+)FAB-MS: m/z 515 (M + H)

## Beispiel 189

30 6-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-phenyl-2-methyl-piperazin-1-yl)-1-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)phenyl]-3-chi-  
nolincarbonsäure-Trimethansulfonat

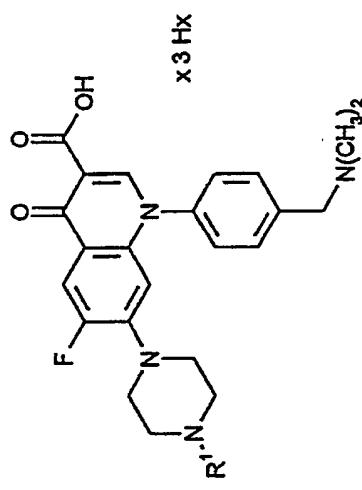


50 100 mg (195  $\mu$ mol) der Verbindung aus dem Beispiel 36 werden in 1 ml Dichlormethan gelöst und mit 0,58 ml (580  $\mu$ mol) einer 1 molaren Lösung von Methansulfonsäure in Dichlormethan versetzt. Der Ansatz wird eingengt und der Abdampfrückstand 2 Stunden in 5 ml Diethylether verrührt. Das Produkt wird abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und im Vakuum über Kaliumhydroxid getrocknet.  
 Ausbeute: 95 mg (60,7% d. Th.)  
 (+)FAB-MS: m/z 515 (M + H)

60

65

Tabelle 24:

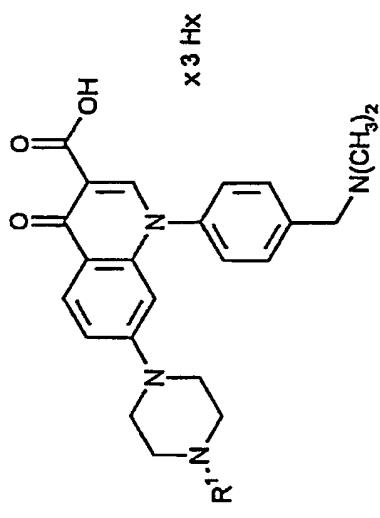


Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	(+)-FAB-MS		Edukt aus Bsp.-Nr.	Summenformel/Molgewicht
		Hx	HCl		
190					$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3 \times 3 \text{ HCl}$ MW 623,9
191			HCl		$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_4\text{O}_4 \times 3 \text{ HCl}$ MW 639,9
192				HCl	$\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_3 \times 3 \text{ HCl}$ MW 638

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

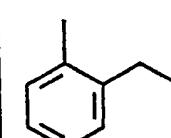
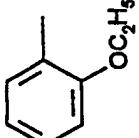
Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	Hx	(+)-FAB-MS	Edukt aus Bsp.-Nr.	Summenformel/Molgewicht
193		HCl			C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> x 3 HCl MW 646
194		HCl			C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> x 3 HCl MW 611
195					C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> x 3 HCl MW 656,1

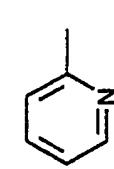
Tabelle 25:



Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	Hx			Edukt aus Bsp.-Nr.	Summenformel/Molgewicht
		(+)-FAB-MS	(+)-FAB-MS	(+)-FAB-MS		
196		HCl			$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3 \times 3 \text{ HCl}$ MW 591	
197		$\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$			$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3 \times 3 \text{ CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ MW 770	
198		HCl			$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_3 \times 3 \text{ HCl}$ MW 609,9	
199		HCl			$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4 \times 3 \text{ HCl}$ MW 621,9	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	Hx	(+)FAB-MS	Edukt aus Bsp.-Nr.	Summensformel/Molge wicht.
200		HCl			C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S x 3 HCl MW 622
201		HCl			C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S x 3 HCl MW 601,6
202		HCl			C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> x 3 HCl MW 636,0
203		HCl			C <sub>32</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> x 3 HCl MW 540,6

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	Hx	(+)-FAB-MS	Edukt aus Bsp.-Nr.	Summenformel/Molgewicht
204		HCl			C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> x 3 HCl MW 592,2
205		HCl			C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> x 3 HCl MW 605

5

10

15

20

25

30

35

40

45

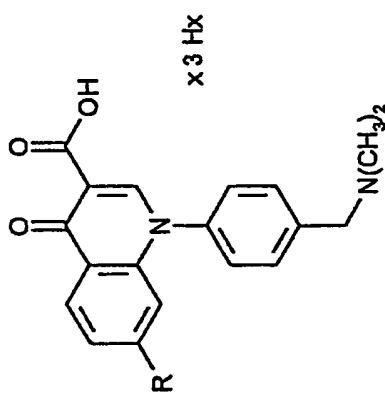
50

55

60

65

Tabelle 26:



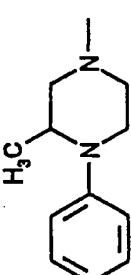
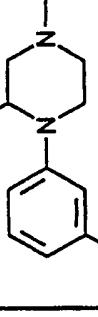
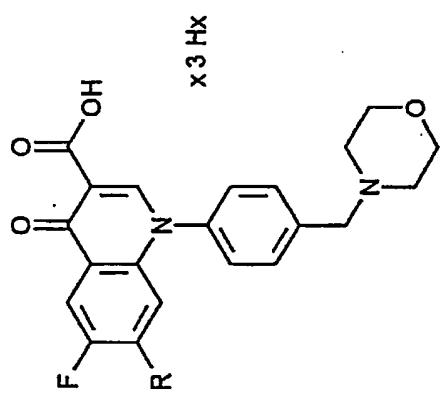
Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	Hx		(+)-FAB-MS	Edukt aus Bsp.-Nr.	Summenformel/Molgewicht
		HCl	HCl			
206						C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> x 3 HCl MW 605
207						C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> x 3 HCl MW 620

Tabelle 27:



Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	Hx	(+)-FAB-MS Nr.	Edukt aus Bsp.-Nr.	Summenformel/Molgewicht
208		HCl	4		C <sub>31</sub> H <sub>30</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> x 3 HCl MW 669,9
209		HCl			C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> x 3 HCl MW 651,9
210		HCl			C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> x 3 HCl MW 682,9

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

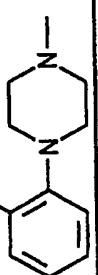
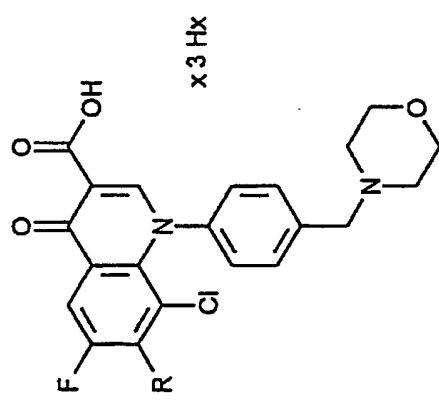
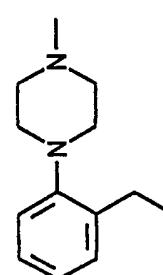
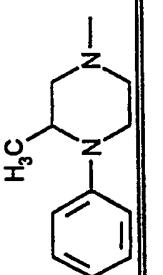
Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	(+)-FAB-MS		Edukt aus Bsp.-Nr.	Summenformel/Molgewicht
		Hx	HCl		
211					C <sub>23</sub> H <sub>35</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> x 3 HCl MW 680,1
212			HCl		

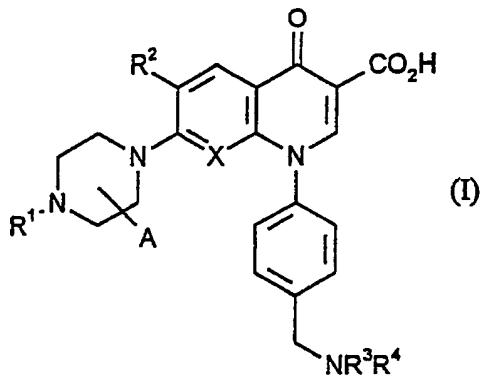
Tabelle 28:



Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	Summenformel/Molge wicht		
		Hx	(+)-FAB-MS	Edukt aus Bsp.-Nr.
213		HCl		
214		HCl		
215		HCl		

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	Summenformel/Molgewicht.		
		Hx	(+)-FAB-MS	Edukt aus Bsp.-Nr.
216		HCl		
217		HCl		



5

10

15

in welcher

A für Wasserstoff oder Methyl steht,

X für ein Stickstoffatom oder für eine Gruppe der Formel —CH, C—F oder C—Cl steht,  
R¹ für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder  
verschieden durch Nitro, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder durch geradkettiges oder ver-  
zweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R² für Wasserstoff oder Fluor steht,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, eine Aminoschutzgruppe oder für geradkettiges  
oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, oder  
R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 6gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der  
außerdem noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, S oder O enthalten kann  
und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

A für Wasserstoff oder Methyl steht,

X für ein Stickstoffatom oder für eine Gruppe der Formel —CH, C—F oder C—Cl steht,  
R¹ für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschie-  
den durch Nitro, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy oder durch geradkettiges oder  
verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R² für Wasserstoff oder Fluor steht,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, tert.Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl oder  
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen  
stehen, oderR³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin- oder Piperidinring bilden,  
und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 oder 2, in welchen

A für Wasserstoff oder Methyl steht,

X für ein Stickstoffatom oder für eine Gruppe der Formel —CH, C—F oder C—Cl steht,  
R¹ für Phenyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Nitro,  
Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl,  
Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R² für Wasserstoff oder Fluor steht,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, tert.Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl oder  
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen  
stehen, oderR³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinring bilden,  
und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch  
gekennzeichnet, daß man

Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

30

35

40

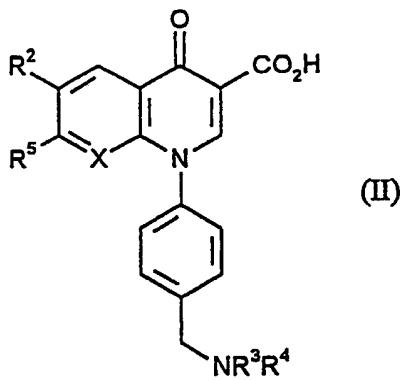
45

50

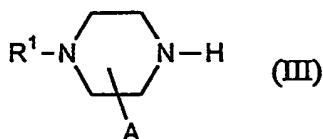
55

60

65



in welcher  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und  
 R<sup>5</sup> für Halogen, vorzugsweise für Fluor oder Chlor steht,  
 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher  
 A und R<sup>1</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,  
 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Säurefängern umgesetzt.  
 5. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1.  
 6. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Bekämpfung von Krankheiten.

35

40

45

50

55

60

65